



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Trabajo de Tesis Doctoral

Desarrollo de nuevas metodologías de síntesis de glicósidos, *N*- y *O*-*N*-sustituidos, a partir de glicales

Leticia Lafuente

Agustín Ponzinibbio/Rodolfo D. Bravo

2018

Este trabajo ha sido realizado gracias a la beca doctoral interna otorgada por el CONICET (2014-2019) en el Centro de Estudios de Compuestos Orgánicos (CEDECOR-CIC-UNLP), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, bajo la dirección de los Dres. Agustín Ponzinibbio y Rodolfo D. Bravo.

Índice resumido

1	Introducción	8
1.1	Importancia biológica de hidratos de carbono	9
1.2	Glicósidos	12
1.3	Glicales	15
1.4	Reactividad de glicales	24
1.5	El enlace -O-N- en glicósidos de relevancia biológica.....	40
2	Sección experimental.....	45
2.1	Generalidades.....	46
2.2	Solventes y reactivos	47
2.3	Síntesis de reactivos.....	49
2.4	Síntesis de 2-nitroglicales.....	53
2.5	Reacciones de adición de alcoholes a 2-nitroglicales	57
2.6	Reacciones de adición utilizando espinelas de cobre y hierro	60
2.7	Reacciones de adición de fenoles y tiofenol.....	67
2.8	Reacciones de adición de heterociclos	69
2.9	Reacciones de adición de N-hidroxisuccinimida y ftalimida	71
2.10	Apertura del anillo succinimidínico	80
2.11	Hidracinólisis.....	82
2.12	Reacciones de condensación.....	83
3	Discusión de los Resultados.....	97
3.1	Síntesis de reactivos.....	98
3.2	Estudio de la reactividad de 2-nitroglicales	110
3.3	Reacciones de adición de fenoles y tiofenol a 2-nitroglicales	125
3.4	Reacciones de adición de heterociclos a 2-nitroglicales	133
3.5	Construcción del enlace -N-O-	135
3.6	Reacciones de adición de NHF y NHS	136
3.7	Hidracinólisis.....	150
3.8	Reacciones de aminoxi-glicósidos.....	152
4	Conclusiones.....	178
5	Anexos.....	182
5.1	Lista de compuestos sintetizados.....	183
5.2	Datos de difracción de rayos X.....	188

Abreviaturas empleadas

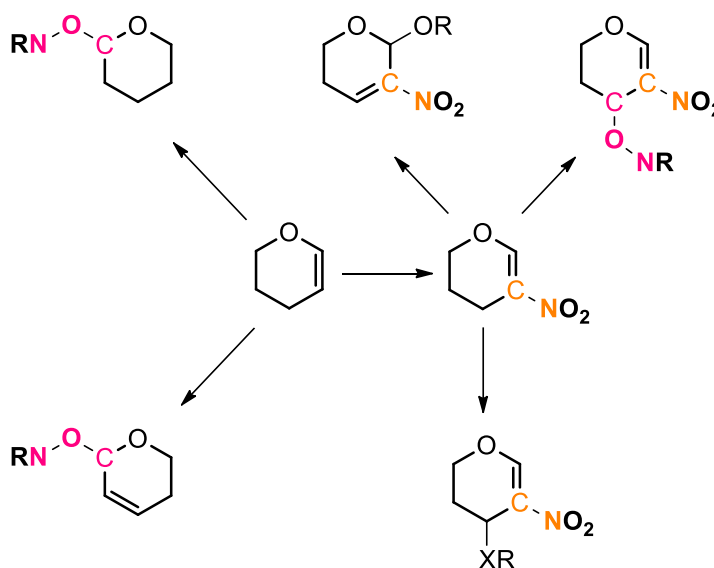
Ac	Acetilo
Bn	Bencilo
Bu	Butil
CC	Cromatografía en columna
CCD	Cromatografía en capa delgada
DCM	Diclorometano
DMAP	Dimetilaminopiridina
Et	Etilo
Me	Metilo
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0] unde-7-ceno
DMSO	Dimetil sulfóxido
gCOSY	^1H - ^1H Correlation Spectroscopy
gHSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
MS	Molecular sieves
NHF	<i>N</i> -hidroxiftalimida
NHS	<i>N</i> -hidroxisuccinimida
PPY	4-pirrolidinpiridina
PTC	Catalizador de Transferencia de Fase
RMN	Resonancia magnética nuclear
TBAI	Ioduro de tetrabutilamonio
TBAN	Nitrato de tetrabutilamonio
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TPHB	Trifenilfosfina bromuro de hidrógeno

Objetivos

El objetivo general de las tareas de investigación propuestas es el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis de derivados de hidratos de carbono, con potencial actividad biológica, utilizando glicales como precursores sintéticos. En particular se propone sintetizar glicósidos con enlaces C-N y C-O-N sustituidos en diferentes posiciones. Los objetivos específicos se enumeran a continuación:

- Sintetizar y caracterizar estructuralmente *endo*-glicales derivados de la D-glucosa y D-galactosa con grupos protectores acetilos y bencilos. Estudiar la preparación de *endo*-glicales con un sustituyente nitro ($-\text{NO}_2$) en el carbono 2.
- Emplear reactivos nucleofílicos para la obtención de glicósidos mediante reacciones de adición nucleofílica conjugada a 2-nitroglicales. Estudiar estas reacciones en cuanto a rendimientos y regio- y estereoselectividad. Investigar la aplicación de nuevos catalizadores heterogéneos para las reacciones de adición.
- Emplear reactivos nucleofílicos para la obtención de glicósidos -O-N- sustituidos a partir de glicales y sus posibles transformaciones, mediante reacciones de hidracinólisis y condensación, en compuestos bioactivos.
- Determinar las estructuras de los nuevos compuestos preparados empleando espectroscopía de RMN y difracción de Rayos X.

Como resumen visual de estos objetivos, se representa un esquema de las transformaciones sintéticas y las moléculas objetivo a preparar:



1 Introducción

1.1 Importancia biológica de hidratos de carbono

Los carbohidratos¹ son las biomoléculas orgánicas más abundantes de la naturaleza. Se los puede definir, de manera general, como polihidroxialdehídos, polihidroxicetonas o compuestos que por hidrólisis se convierten en estos, siendo las unidades no hidrolizables, los monosacáridos. En la *Figura 1* se ilustran algunos ejemplos de los azúcares más difundidos y abundantes.

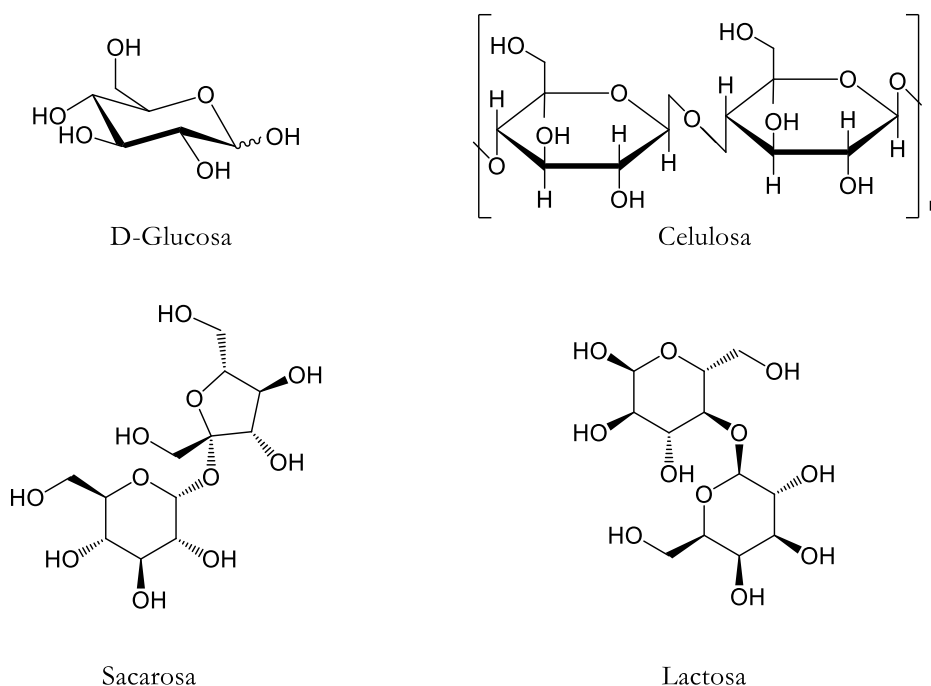


Figura 1. Ejemplos de hidratos de carbono

La β -D-Glucosa es un monosacárido, el azúcar más abundante y conocido. Mediante uniones 1-4 entre D-glucosas se genera el biopolímero Celulosa, un homopolisacárido muy abundante y presente en todos los vegetales. Asimismo, la β -D-Glucosa es parte del disacárido Lactosa, el azúcar de la leche de los mamíferos, este disacárido está compuesto además por una unidad de β -D-Galactosa. La Sacarosa o azúcar de mesa es un disacárido constituido por el anómero en C1 de la β -D-Glucosa, la α -D-Glucosa. Esta se encuentra unida mediante enlace 1-2 a la β -D-Fructosa, una cetosa que usualmente presenta una estructura furanósica, es decir un anillo de cinco miembros.

La forma de representar a los hidratos de carbono es diversa debido a su estructura

¹ Para más información ver: (a) Boons, G. J.; Hale, K. J. *Organic Synthesis of Carbohydrates*. Primera edición, **2000**, Sheffield Academic Press; (b) Stick, R. V. *Carbohydrates: The sweet molecules of life*. Primera edición, **2001**, Academic Press; (c) Levy, D. E.; Fügedi, P. *The Organic Chemistry of Sugars*. Primera edición, **2006**, Taylor & Francis.

relativamente compleja, en particular a la representación adecuada de sus numerosos centros quirales². Existen las proyecciones de Fischer (**I**) y de Newman, y las representaciones de Haworth (**III**), de Mills (**IV**) y de Reeves (**II**), por ejemplo. (Figura 2)

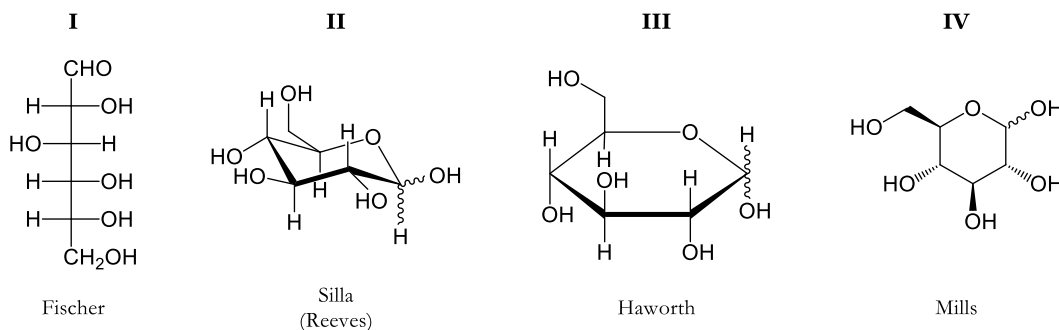


Figura 2. *D*-Glucosa según distintas representaciones.

En el presente trabajo se emplearán principalmente, las estructuras cíclicas de Mills y estructuras de conformaciones tipo silla para representar a los glicósidos estudiados.

Con respecto a la función biológica de los carbohidratos, puede afirmarse que es variada y diversa, al igual que su estructura. Son la principal fuente de energía en la mayoría de las células, determinan formas estructurales particulares en las células, como el polisacárido celulooso en los vegetales, componente de la pared celular, y participan en numerosos procesos biológicos y bioquímicos. Una breve lista de los mencionados procesos bioquímicos celulares en los que intervienen estos compuestos³ como moléculas clave incluyen: la comunicación célula-célula, fertilización, embriogénesis, modulación de las funciones de las proteínas, desarrollo neuronal y actividad hormonal, entre otras.

La síntesis de derivados de hidratos de carbono, en consecuencia, es un campo fundamental de la Síntesis Orgánica. Obtener muestras de elevada pureza de derivados de azúcares a partir de fuentes naturales, es una tarea muy compleja particularmente debido a la alta selectividad, regio y estéreo necesarias en los procesos de síntesis. Efectuar la síntesis selectiva de glicósidos y sus derivados se convierte entonces en un tópico de gran interés para poder obtener glicomiméticos y derivados sintéticos con diversas aplicaciones en campos de la bioquímica y farmacología.

Como se indicó previamente, el acceso a muestras puras de hidratos de carbono y sus

² Para una detallada enumeración de las maneras de representar un carbohidrato, se recomienda consultar Kuszmann, J. en la referencia 1c.

³ (a) Sears, P.; Wong, C. H. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*. **1996**, *93*, 12086; (b) van Kooyk, Y.; Rabinovich, G. A. *Nature Immunology*. **2008**, *9*, 593; (c) Varki, A. *Glycobiology*. **1996**, *3*, 97.

miméticos es fundamental para realizar ensayos biológicos y estudiar sus características estructurales a través de técnicas espectroscópicas y espectrométricas como RMN o Difracción de Rayos X. Las diversas y, a menudo, complejas técnicas de síntesis regio y estereoselectivas, la ausencia de técnicas automatizadas, la necesidad insalvable de purificar mezclas isoméricas luego de cada paso de reacción, son algunos de los temas complejos que se presentan en dichos procesos.

Estos complejos desafíos promueven la investigación en Síntesis Orgánica orientada al desarrollo de nuevas estrategias de síntesis de derivados de carbohidratos. Este es el objetivo general del presente trabajo de tesis doctoral.

1.2 Glicósidos

En esta sección se describen las principales características de los glicósidos, productos que se han obtenido en las reacciones de la presente tesis doctoral. En primera instancia, se hará una introducción al tema incluyendo definiciones, ejemplos y clasificaciones. Luego, se tratarán algunos tópicos de interés como la importancia y fundamentos del trabajo con grupos protectores.

1.2.1 Generalidades

Los glicósidos son moléculas compuestas por un carbohidrato denominado generalmente glicona unido mediante el enlace glicosídico a otra estructura, llamada aglicona o genina. La aglicona es particularmente relevante y muchas veces responsable de su bioactividad. Tanto el carbohidrato como la aglicona pueden tener estructuras diversas.

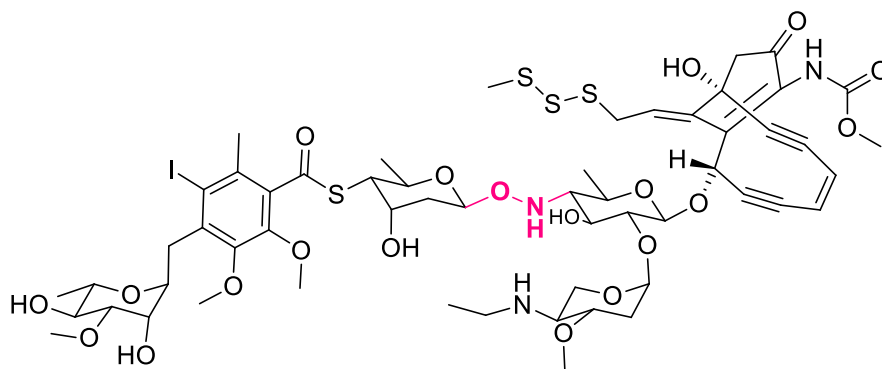


Figura 3. Ejemplo de un glicósido complejo, la calicheamicina $\gamma 1$

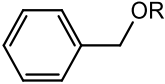
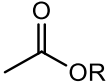
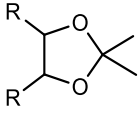
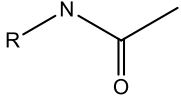
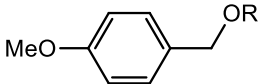
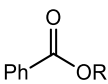
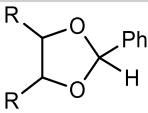

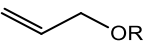
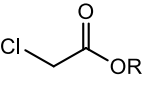
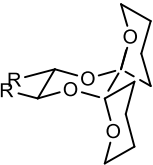
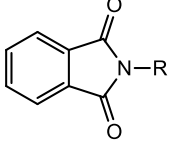
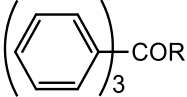
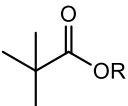
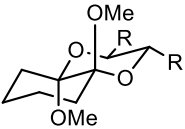
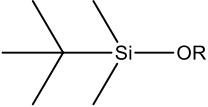
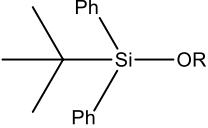
Se ilustra en la figura precedente la Calicheamicina $\gamma 1$ un ejemplo de un antibiótico antitumoral de la familia de los enodieno que fue aislado por primera vez de la bacteria *Micromonospora echinospora*. La actividad antitumoral de estos glicósidos ha sido relacionada a la capacidad de interaccionar y unirse al ADN. Mediante mecanismos complejos estas moléculas causan alteraciones en la estructura del ácido nucleico iniciando alteraciones que conducen, finalmente a la muerte celular. Una de las claves detectadas en estos procesos parece estar relacionada con la peculiar estructura del enlace glicosídico. En este caso un -O-N- glicósido. Una de las familias de compuestos que estudiaremos en el presente trabajo de investigación.

1.2.2 Grupos protectores y derivados de carbohidratos

En las reacciones de síntesis de derivados de hidratos de carbono se hace imprescindible recurrir a estrategias de protección de grupos funcionales debido a la presencia de múltiple grupos hidroxilos presentes. Asimismo, la presencia del grupo protector puede cambiar la reactividad de un compuesto, afectando el mecanismo de reacción y por ende los productos obtenidos. Una de

las propiedades que se altera, por ejemplo, es la solubilidad de los sustratos en los solventes típicos de reacción y aislamiento. Generalmente se utilizan solventes orgánicos como medio de reacción en lugar de agua, por lo menos para estructuras derivadas de monosacáridos con varios grupos hidroxilos.

Tabla 1. Grupos protectores utilizados en la síntesis de hidratos de carbono

	Éteres	Ésteres	Acetales y cetales	Protección con N
1				
	Bencil (<i>Bn</i>)	Acetil (<i>Ac</i>)	<i>i</i> -propiliden	<i>N</i> -acetil
2				
	<i>p</i> -metoxibencil (<i>pMB</i>)	Benzoil (<i>Bz</i>)	Benciliden	Azido
3				
	Alil (<i>Al</i>)	Cloroacetil (<i>ClAc</i>)	Dispirocetal	Ftalimido (<i>Phth</i>)
4				
	Tritil (<i>Tr</i>)	Pivaloiil (<i>Piv</i>)	Ciclohexan-1,2-diacetal (<i>CD4</i>)	
5				
	<i>t</i> -butildimetilsilil (<i>TBDMS</i>)			
6				
	<i>t</i> -butildifenilsilil (<i>TBDFS</i>)			

Las condiciones de introducción y remoción de grupos funcionales en estas biomoléculas

son similares a las empleadas con otras especies⁵. Especialmente en la química de los derivados de hidratos de carbono, debe tenerse en consideración que las condiciones de remoción de los grupos protectores no afecten otros grupos funcionales en la molécula. Esto hace que, en ocasiones, el proceso mencionado de protección-desprotección, resulte complejo. Sobre todo, si en una misma molécula se incluyen diferentes grupos protectores.

Entre los grupos protectores se destacan los grupos aceto y bencilo por ser ampliamente utilizados en la síntesis de derivados de azúcares. En el primer caso, las condiciones estándar para la esterificación incluyen el empleo de anhídrido acético en piridina (o anhídrido acético y HClO_4 como catalizador), sumado a algún cosolvente o base para favorecer la reacción. El éster resultante posee elevada resistencia frente a medios ácidos, pero no así frente a condiciones básicas. Como se observa en *Figura 4*, la reacción de eliminación del grupo protector se logra mediante el uso de cantidades catalíticas de NaOMe en metanol o alguna otra base como amoníaco o ciertas aminas en MeOH.

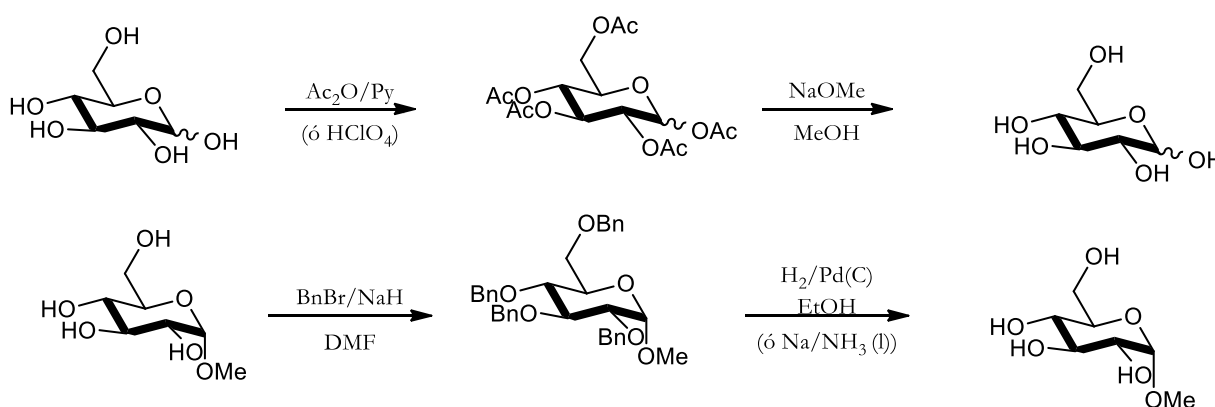


Figura 4. Acetilación de D-glucosa y bencilación de α -O-metil galactopiranosido

Por otra parte, las reacciones de protección con grupos bencilos suelen llevarse a cabo bajo condiciones fuertemente básicas mediante reacciones similares a la síntesis de éteres de Williamson. Los reactivos típicamente empleados son NaH en un solvente no prótico polar, aunque también pueden hacerse bajo condiciones más suaves con Ag_2O , triflato de bencilo, tricloroacetimidato de bencilo o en sistemas bifásicos. Los éteres bencílicos son altamente estables, excepto en condiciones fuertemente ácidas. Los mismos suelen desprotegerse mediante hidrogenación catalítica empleando catalizadores de Pd^6 o, en su defecto, a través de una reducción de Birch con Na/NH_3 .

⁵ Greene, T.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*. Cuarta edición. 2007, Wiley.

⁶ Este método es eficiente, pero tiene el inconveniente del envenenamiento del catalizador, que puede darse por otros grupos funcionales de la molécula de azúcar que contienen N o S.

1.3 Glicales

Los glicales son azúcares insaturados, es decir poseen un doble enlace en su estructura. Estos son los sustratos que han sido utilizados en las reacciones propuestas en este trabajo. Por lo tanto, se considera necesario en este apartado, identificarlos correctamente, describir sus alternativas de síntesis y su reactividad. En particular se describe en primera instancia la preparación de *endo*-glicales y luego los antecedentes referidos a la preparación y reactividad de los menos conocidos 2-nitroglicales.

1.3.1 Generalidades

Una variedad de carbohidratos de gran relevancia por su versatilidad química son los denominados glicales. Estos son derivados de azúcares 1,2-insaturados que poseen un doble enlace adyacente al carbono anomérico. Dicha insaturación convierte a la molécula en un enol-éter rico en electrones que puede reaccionar, en consecuencia, tanto regio- como estereoselectivamente.

Los glicales a que han sido empleados como sustratos en este trabajo son los llamados *endo*-glicales piranósicos, en los que la insaturación se encuentra entre los C1 y el C2 del anillo del azúcar (Figura 5).

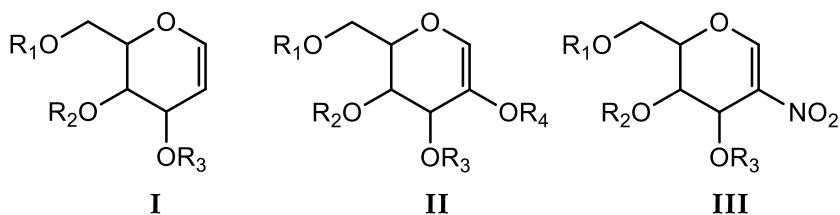


Figura 5. *Glicales piranósicos*

En este trabajo se emplearon los derivados acetilados y bencilados del D-glucal y del D-galactal, por lo que en lo sucesivo se hará hincapié en estos compuestos (Figura 6).

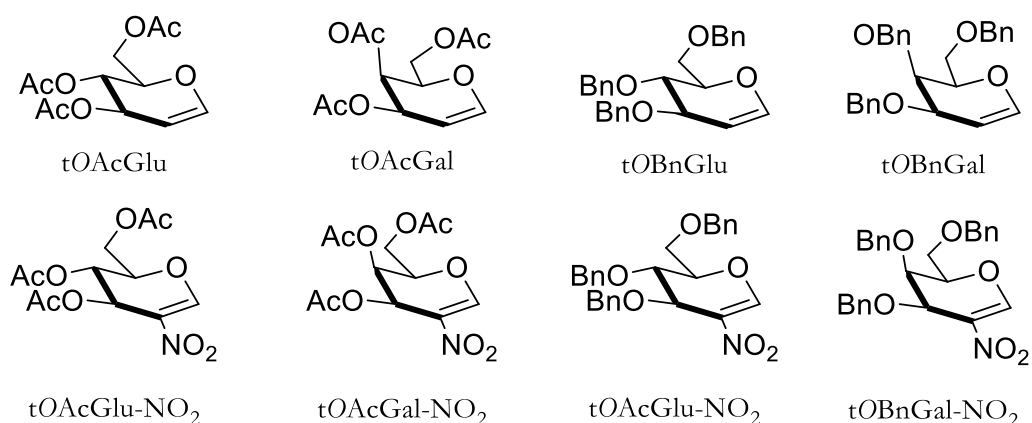


Figura 6. Glicales utilizados como sustratos en este trabajo

Debe aclararse que la denominación, según IUPAC, de estos compuestos no es exactamente la empleada en este trabajo. La abreviatura $tOAcGlu$, que en esta tesis corresponde al llamado comúnmente 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal, debe nombrarse como 3,4,6-tri-*O*-acetil-1,5-anhidro-2-deoxi-D-arabino-hex-1-enitol. Análogamente, el $tOAcGal$, 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal, se denomina 1,3,4-tri-*O*-acetil-2,6-anhidro-5-deoxi-D-arabino-hex-5-enitol. Con respecto a las estructuras con grupos protectores bencilo, el $tOBnGlu$, 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-glucal, es el 1,5-anhidro-3,4,6-tri-*O*-bencil-2-deoxi-D-arabino-hex-1-enitol y el $tOBnGal$, 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactal, es 2,6-anhidro-1,3,4-tri-*O*-bencil-5-deoxi-D-arabino-hex-5-enitol. De manera análoga se nombran los 2-nitroglicales como se muestra en la figura. El uso de los nombres IUPAC puede resultar un tanto engorroso debido a su complejidad. Por lo que en el presente texto han sido empleadas las denominaciones más simples y sus acrónimos, tal y como se muestra en la tabla de abreviaturas ubicada en el inicio de este documento.

La importancia de los glicales en la síntesis de carbohidratos radica en sus características como donores glicosídicos y, por lo tanto, su potencial como eslabones en la construcción de *O*-, *N*-, *S*- y *C*-glicósidos. Obtener glicales de manera eficiente es el primer paso hacia la síntesis de los nuevos glicósidos que se proponen en este trabajo.

1.3.2 Síntesis de *endo*-glicales⁷

Históricamente, los glicales se sintetizaron a través de una reacción de eliminación del acetobromoglicósido correspondiente en ácido acético con Zn^0 en polvo, reacción que se conoce con el nombre de Fischer-Zach⁸. A comienzos del siglo XX, estos investigadores realizaron la

⁷ Ferrier, R. J.; Hoberg, J. O. **2003**, 58, 55.

⁸ (a) Fischer, E.; Zach, K. *Sitzungsberichte der Königlich Preussischen Akademie der Wissenschaften*. **1913**, 16, 311; (b) Roth, W.; Pigman, W. *Methods in Carbohydrate Chemistry*. **1963**, 2, 405.

primera reacción de obtención del tri-*O*-acetil-D-glucal a través de la ruta ilustrada en la siguiente figura.

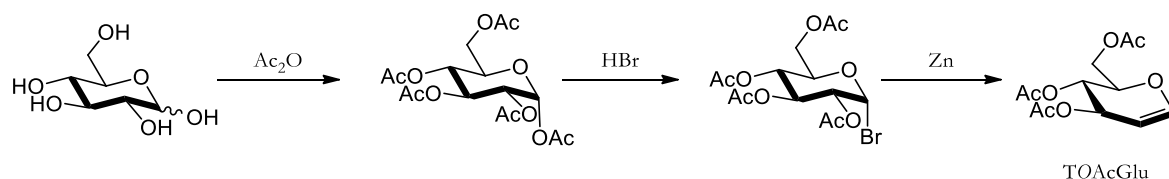


Figura 7. Síntesis de *tOAcGlu*

El sustrato, la D-glucosa, en anhídrido acético se transforma en pentaacetyl-D-glucosa en el primer paso de la secuencia. Luego, por acción de HBr en ácido acético se genera el acetobromoglucósido. Este, posteriormente, al sufrir una eliminación de Boord con Zn^0 metálico en polvo, también en ácido acético, genera el D-glucal acetilado.

A través de los años, esta reacción fue optimizada y modificada para obtener mejores resultados, principalmente en cuanto a rendimientos y simplificación de los pasos de síntesis. Somsák⁹ desarrolló un método más eficiente donde se reemplaza el Zn^0 en ácido acético por Zn^0 y 1-metilimidazol en acetato de etilo. Por otra parte, Spencer¹⁰ emplea un dímero de Ti (III) y THF para realizar una eliminación de tipo radicalaria, evitando el uso del metal (*Figura 8*). Finalmente, Forbes¹¹ utiliza Zn^0 , Vitamina B12 como catalizador y cloruro de amonio. Es importante mencionar que en las tres adaptaciones descritas se busca prescindir del empleo de ácido acético. Esto implica condiciones de reacción más suaves y evitar en la etapa de aislamiento varios lavados para neutralizar así el ácido presente.

⁹ Somsák, L.; Németh, I. J. *Carb. Chem.* **1993**, *12*, 679.

¹⁰ Spencer, R. P.; Schwartz, J. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2103.

¹¹ Forbes, C. L.; Franck, R. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1424.

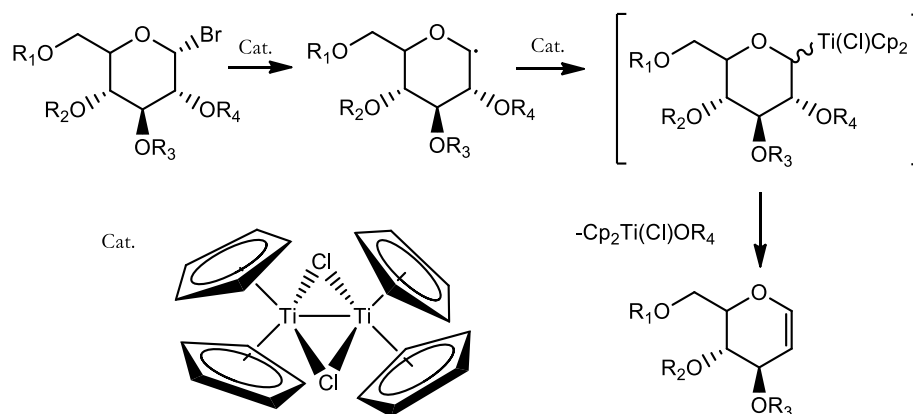


Figura 8. Mecanismo de reacción propuesto por Spencer

También existen otras vías de síntesis de D-glicales más complejas que involucran reactivos más específicos. Danishevsky y Bilodeau¹² proponen una metodología en varios pasos a partir de compuestos acíclicos. Este método de preparación de glicales implica una reacción de Diels-Alder para formar el ciclo insaturado del azúcar. Esto se ilustra, a continuación, en la Figura 9.

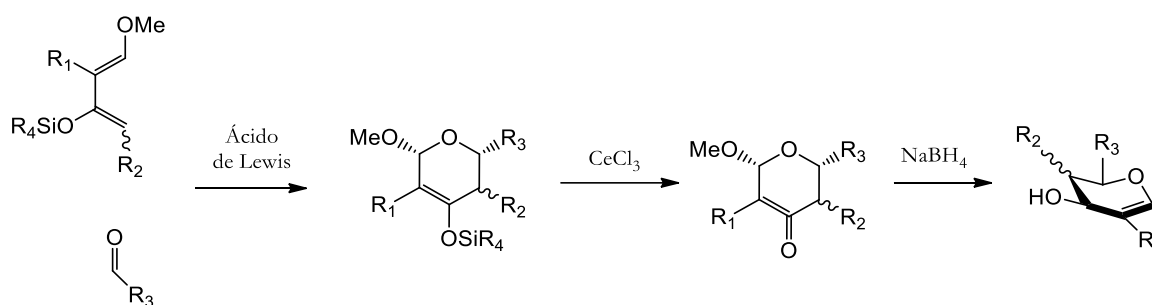


Figura 9. Obtención de glicales partiendo de reactivos acíclicos

Entre las alternativas de síntesis de glicales que utilizan como sustrato hidratos de carbono, se puede citar el trabajo de Boutureira¹³, que propone una secuencia de reacciones que involucran una olefinación, ciclización y eliminación a partir de pentosas. El método de Charette y Côté¹⁴, que plantea la eliminación de sustituyentes en el carbono anomérico de 2-deoxi-azúcares inducidas por ácido o base, es también una alternativa eficiente (Figura 10).

¹² Danishevsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1380.

¹³ Boutureira, O.; Rodríguez, M. A.; Matheu, M. I.; Díaz, Y.; Castillo, S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 673.

¹⁴ Charette, A. B.; Côté, B. J. *Org. Chem.* **1993**, 58, 933.

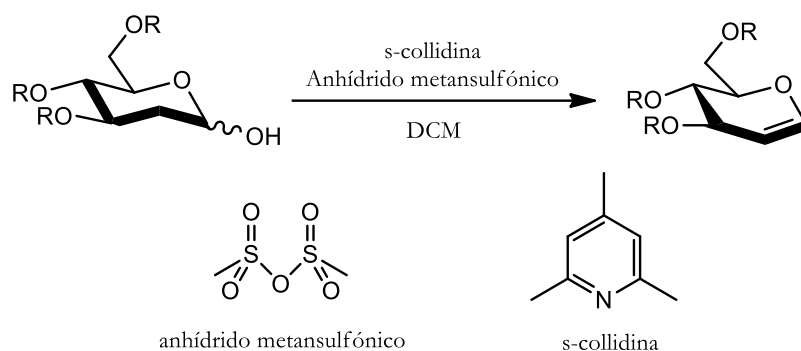


Figura 10. Alternativas de síntesis de glicales a partir de otros azúcares

1.3.3 Síntesis de 2-nitroglicales

La primera publicación que trata la síntesis de 2-nitroglicales fue reportada por Lemieux y sus colaboradores en 1968¹⁵. En ella, el tetróxido de dinitrógeno fue utilizado como agente nitrante (Método A, *Figura 18*). El tratamiento de glucales y galactales con N_2O_4 a -78°C produce el correspondiente 2-nitroglicol con muy buen rendimiento. Luego, en 1976, Mallams y colaboradores reportaron la síntesis de 2-nitroglicol acetilado a partir del tri-*O*-acetil-D-glucal utilizando un exceso de cloruro de nitrosilo en acetato de etilo (Método B, *Figura 11*)¹⁶. Como también había sido observado por Lemieux, Mallams y sus colaboradores advirtieron que, dependiendo de los tiempos de reacción, ambos cloruros de 2-nitrosopiranosilo o los derivados de 2-nitroglicales pueden obtenerse. Estos resultados, parecen indicar que el cloruro de nitrosopiranosilo es un posible intermediario en la reacción cuando el cloruro de nitrosilo es utilizado como agente nitrante.

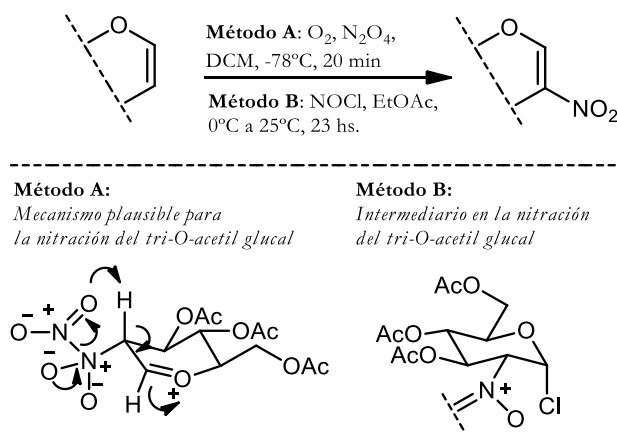


Figura 11. Primeras síntesis reportadas de 2-nitroglicales.

En 1978, Holzapfel y sus colaboradores reportaron un método de síntesis alternativo y eficiente basada en la reacción entre tetrafluoroborato de nitronio y *endo*-glicales (Método C, *Figura*

¹⁵ Lemieux R. U.; Nagabhushan T. L.; O'Neill I. K. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 413.

¹⁶ Kugelman, M.; Mallams, A. K.; Vernay H. F. J. *Chem. Soc. Perkin Trans.* **1976**, *1*, 1113.

19)¹⁷. Esta síntesis fue llevada a cabo en una secuencia de dos pasos: en primer lugar, se adiciona el grupo NO₂ a la posición C-2 del correspondiente glicial al mismo tiempo que se adiciona el anión fluoruro a la posición C-1; en el segundo paso se elimina el anión fluoruro con DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene). Los nitroglicales fueron obtenidos con excelentes rendimientos luego de su purificación por cromatografía en columna.

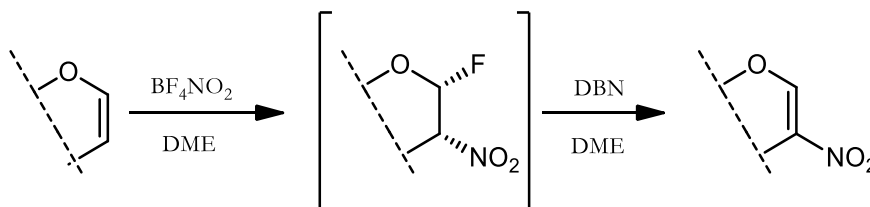


Figura 12. Método C: síntesis de 2-nitroglicales con tetrafluoroborato de nitronio.

Numerosas publicaciones han reportado la síntesis de 2-nitroglicales empleando nitrato de acetilo, especie obtenida mediante la reacción entre el ácido nítrico y anhídrido acético (Método D, Figura 20)^{18(a-i)}. Los productos esperados fueron obtenidos luego de la eliminación del grupo acetilo con trietilamina. Esta metodología ha sido aplicada a una amplia variedad de *endo*-glicales con diversos grupos protectores como bencil, acetal o sililo. Otros nitroglicales más complejos, derivados de di- o trisacáridos han sido obtenidos bajo estas condiciones de reacción.

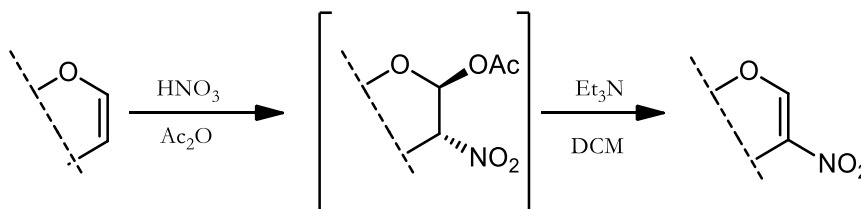


Figura 13. Método D: Síntesis de 2-nitroglicales con nitrato de acetilo como agente nitrante.

En 2002, Ganem¹⁹ y sus colaboradores reportaron la oxidación de derivados de la oxazolidina, sintetizados a partir de 2-acetamido-2-deoxihexosas. Los 2-oximino ester resultantes fueron oxidados con el reactivo de Dess-Martin para dar los 2-nitroglicales correspondientes con

¹⁷ Holzapfel, C. W.; Marais, C. F.; Van Dyk, M. S. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 97.

¹⁸ (a) Corzana, F.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Asensio, J. L.; Jiménez-Barbero, J.; Peregrina, J. M.; Avenoza, A. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14640; (b) Winterfeld, G. A.; Ito Y.; Ogawa, T.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1167; (c) Das, J.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1609; (d) Geiger, J.; Reddy, B. G. G.; Winterfeld, A.; Weber, R.; Przybylski, M.; Schmidt, R. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4367; (e) Winterfeld, G. A.; R. R. Schmidt. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2654; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2718; (f) Winterfeld, G. A.; Khodair, A. I.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1009; (g) Bhatt, B.; Thomson, R. J.; von Itzstein, M. J. *Org. Chem.* **2011**, *76*, 4099; (h) Reddy, B. G.; Vankar, Y. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4765; (i) Geiger, J.; Barroca, N.; Schmidt, R. R. *Synlett.* **2004**, 836.

¹⁹ Clark, M. A.; Wang, Q.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 347.

rendimientos moderados (Método E, *Figura 14*).

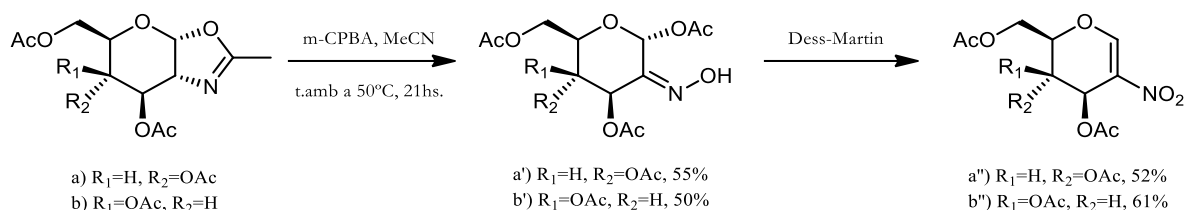


Figura 14. Método E: síntesis de 2-nitroglicales a partir de derivados de la oxazolidina.

En 2011, Vankar²⁰ y sus colaboradores propusieron un nuevo sistema de síntesis basado en una combinación de cloruro de acetilo y nitrato de plata como fuente del ion nitronio (Método F, *Figura 15*). La conversión de glicales en 2-nitroglicales fue llevada a cabo mediante la reacción ion nitronio con varios glicales con diversos grupos protectores. Los resultados mostraron que los glicales acetilados pueden ser transformados en 2-nitroglicales con buenos rendimientos, evitando la formación de productos secundarios.

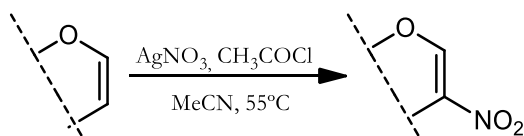


Figura 15. Síntesis de 2-nitroglicales utilizando la sal de plata

Con el Método F los 2-nitroglicales bencilados se obtuvieron con rendimientos regulares, además, se generaron nitroacetamidas como subproductos de reacción. De hecho, en el caso de los glicales acetilados, el protón ácido en la posición α al grupo nitro facilita el paso de la eliminación por sobre el ataque del solvente. Dependiendo de las condiciones experimentales, pueden obtenerse ambos: el correspondiente 2-nitroglycal o la 2-nitroacetamida (*Figura 16*).

²⁰ Kancharla, P. K.; Reddy, Y. S.; Dharuman, S.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5832.

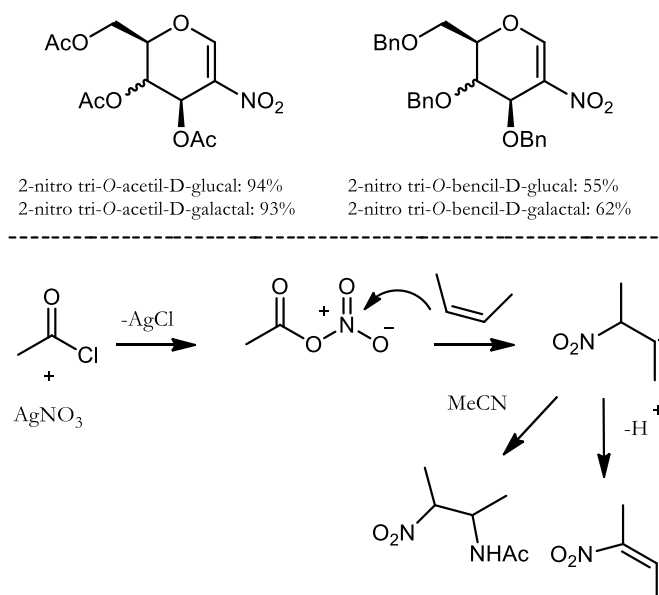


Figura 16. Rendimientos del método F de síntesis. Mecanismo general de nitración de alquenos con AgNO_3 .

Para reducir la formación de 2-nitro-1-acetamida como subproducto, dos años después el mismo grupo de investigación reportó un procedimiento modificado para generar el ion nitronio (Método G, Figura 24)²¹. La sal de plata, responsable de la formación de la acetamida, es solo soluble en acetonitrilo. Para evitar el uso de acetonitrilo como, se utilizó nitrato de tetrabutilamonio (TBAN), soluble en varios solventes orgánicos, como alternativa para la generación del ion nitronio. Luego, se reemplazó el anhídrido acético por anhídrido trifluoroacético (TFAA). El agente nitrante (trifluoroacetato de nitronio) se genera in situ a través de la reacción entre la sal de amonio y el anhídrido trifluoroacético (Figura 17).

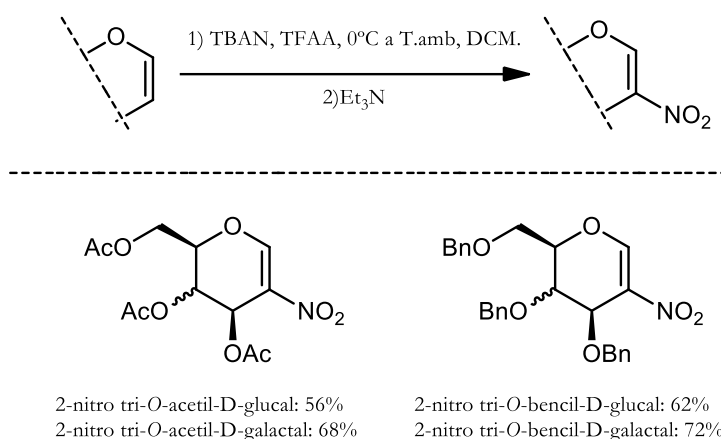


Figura 17. Método G. Algunos rendimientos de la síntesis de 2-nitroglicales.

Si bien los rendimientos obtenidos cuando se utilizan como reactivos de partida glicales

²¹ Dharuman, S.; Gupta, P.; Kancharla, P. K.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8442.

acetilados y bencilados son menores en comparación con los reportados por el método F, el método G evita la formación de subproductos. Se propone un mecanismo de reacción que ayuda a interpretar los resultados obtenidos (Figura 18).

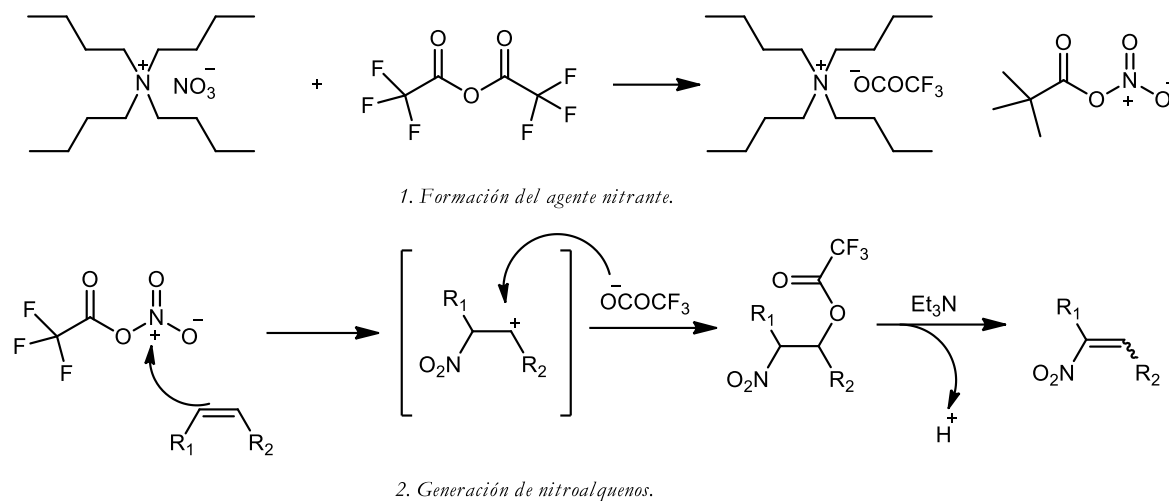


Figura 18. Mecanismo propuesto de la reacción de síntesis de nitroalquenos por el Método G.

Los autores extrapolaron este método de síntesis para generar diferentes nitroalquenos, dando buenos resultados en todos los casos.

1.4 Reactividad de glicales

En esta sección realizaremos un compendio de lo descrito en la literatura referido a la reactividad de los *endo*-glicales. Serán dos secciones distintas primero la ampliamente conocida reactividad de los glicales no sustituidos mediante reacciones de adición simple y reordenamientos de Ferrier y en segunda instancia se describe la adición tipo-Michael a 2-nitroglicales.

1.4.1 Adición nucleofílica con catálisis ácida

La adición sobre glicales catalizada por ácidos representa la vía más directa y sencilla para sintetizar 2-deoxiglicósidos. Sin embargo, muchas de estas preparaciones presentan como reacción competitiva la formación de productos 2,3-insaturados obtenidos mediante un reordenamiento alílico denominado comúnmente reordenamiento de Ferrier.

Muchos métodos han intentado sortear esta reacción competitiva en busca de una mayor selectividad por la adición nucleofílica. Entre ellos pueden citarse los que usan como catalizadores al bromuro de hidrógeno,²² bromuro ácido de trifenilfosfina,²³ resinas Dowex-50,²⁴ complejos de renio (V),²⁵ y otros catalizadores ácidos.^{26,27,28,29,30}

En la *Figura 19* se ilustra en forma general uno de los primeros trabajos en los que la reacción de adición directa sobre glicales se llevó a cabo utilizando el bromuro ácido de trifenilfosfina. Este catalizador, fácil de preparar a partir de sus precursores, es un sólido estable y de manipulación sencilla, permite obtener productos sin presentar el reordenamiento de Ferrier. En dicho trabajo una amplia gama de compuestos nucleofílicos con oxígeno fueron utilizados, incluyendo alcoholes, fenoles, ácidos carboxílicos y el colesterol. Para este último caso, con 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal como sustrato, el rendimiento obtenido fue 82% con una relación anomérica α/β mayor a la proporción 95/5.

²² Lam, S. N.; Gervay-Hague, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4219.

²³ (a) Bolitt, V.; Mioskowski, C. J. *Org. Chem.* **1990**, 55, 5812. (b) Colinas, P.; Bravo, R. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4509. (c) Wandzik, I.; Bieg, T. *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 2702. (d) Jaunzems, J.; Kashin, D.; Schonberger, A.; Kirschning, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3435. (e) Hou, D.; Lowary, T. L. *Carbohydr. Res.* **2009**, 344, 1911.

²⁴ Sabesan, S.; Neira, S. J. *Org. Chem.* **1991**, 56, 5468.

²⁵ Sherry, B. D.; Loy, R. N.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4510.

²⁶ (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. B.; Satyanarayana, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7009. (b) Rani, S.; Agarwal, A.; Vankar, Y. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5001.

²⁷ (a) Kolar, C.; Kneissl, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 809. (b) Kaila, N.; Blumenstein, M.; Bielawska, H.; Franck, R. W. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4576.

²⁸ Toshima, K.; Nagai, H.; Ushiki, Y.; Matsumura, S. *Synlett.* **1998**, 1007.

²⁹ Pachamuthu, K.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7511.

³⁰ Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Vijaya Bhasker, E.; Raghavendra, S.; Narsaiah, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 677.

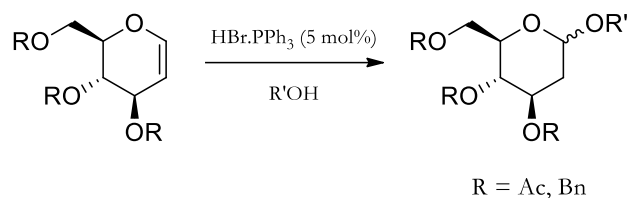


Figura 19. Preparación de *O*-glucósidos sin reordenamiento de Ferrier, usando TP HB como catalizador

La preparación de *S*-glucósidos se puede realizar utilizando cloruro de galio (GaCl_3) como catalizador y variados tioles como nucleófilos. La preparación, de muy buenos rendimientos, se lleva a cabo en condiciones suaves y con alta selectividad por el producto α . En la Figura 20 se muestra esta preparación en la que el β -tionaftol es el nucleófilo.

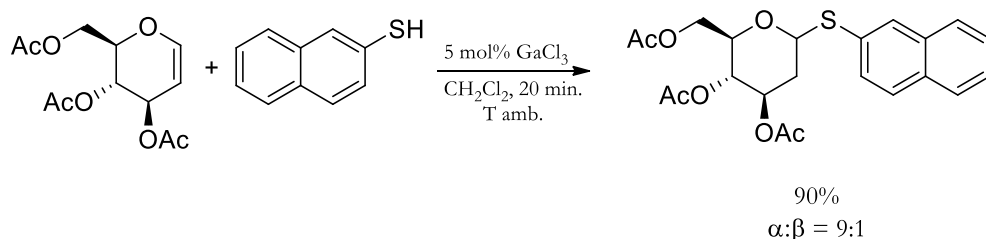


Figura 20. Preparación de *S*-glucósidos usando GaCl_3 como catalizador

La adición directa sobre glicales permite obtener, además de los glucósidos simples, estructuras más complejas como di o trisacáridos. El uso de catalizadores de Renio (V) se empleó en la reacción de adición a *endo*-glicales para la obtención de α -2-deoxi-trisacáridos con una alta selectividad como se ilustra en la Figura 21.

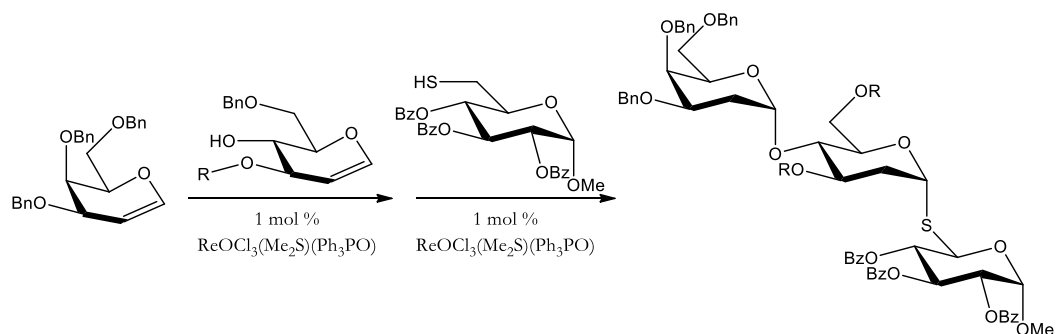


Figura 21. Síntesis de α -2-deoxiglicósidos usando un catalizador de Renio (V)

1.4.2 Adiciones a través del reordenamiento de Ferrier

Más allá de que muchas veces la ocurrencia de un reordenamiento de Ferrier en la adición de un glical sea contraproducente, otras tantas veces, estos productos pueden ser de elevado interés.

Esta transformación debe su nombre a quien la reportara por primera vez,³¹ aunque Fischer también hubiera descrito con anterioridad una reacción similar utilizando agua como nucleófilo.³² Se puede decir que el reordenamiento de Ferrier, o reacción de Ferrier, es una sustitución nucleofílica con reordenamiento alílico, como se ilustra en la *Figura 22*.

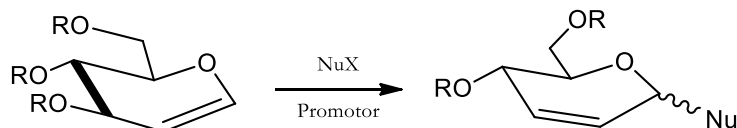


Figura 22. Esquema general de la reacción de Ferrier

El reordenamiento de Ferrier generalmente se produce sobre glicales conteniendo grupos aciloxi, acetilos, cuyo mecanismo e intermediario de reacción puede ser representado de la siguiente manera:

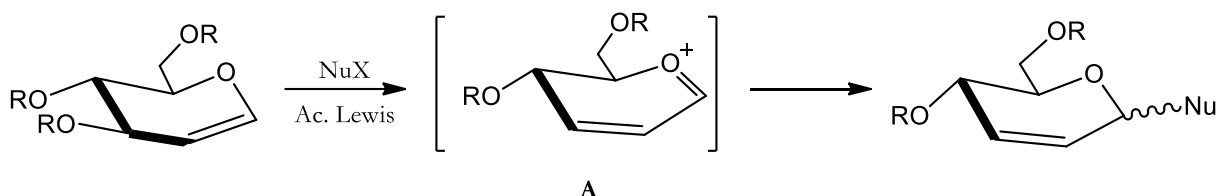


Figura 23. Esquema de reacción

El intermediario **A** reacciona con especies nucleofílicas que contienen *O*, *S*, *N* y *C* en el carbono anomérico dando lugar al aducto final. Sin dudas, la conformación del D-glical de partida juega un rol muy importante en la reactividad de este mismo frente al reordenamiento y en el producto que se formará en mayor proporción. El enlace endocíclico del anillo piranósico, fuerza al *O*, *C1*, *C2* y *C3* a estar en el mismo plano, con el *C4* y *C5* estando por arriba o por debajo de éste. Un glical puede adoptar dos conformaciones diferentes que se encuentran en equilibrio (*Figura 24*).

³¹ Ferrier, R. J.; Overend, W. G.; Ryan, A. E. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3667.

³² Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, *47*, 196.

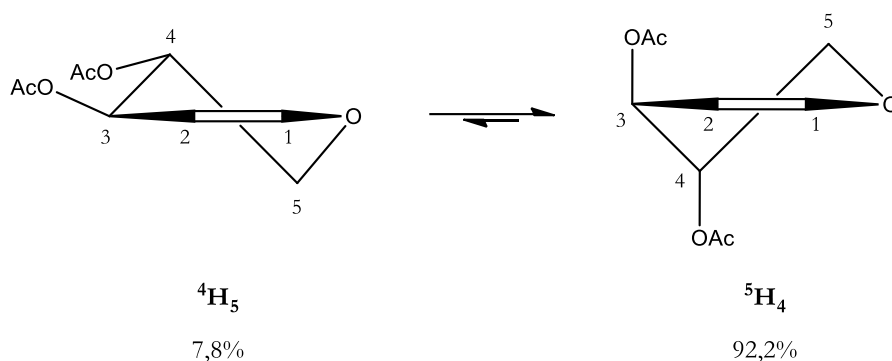


Figura 24. Equilibrio conformacional del 3,4-di-O-acetil-D-xilal

El efecto anomérico, descrito como *efecto alílico*, fuerza al grupo de la posición C3 a disponerse en posición pseudoaxial. Esto genera un aumento en la reactividad de este conformero. Como se puede esperar, los compuestos que presenten buenos grupos salientes en posición pseudoaxial en el C3 serán más reactivos que sus epímeros.

La posición del sustituyente del carbono 4 también afecta los resultados de la reacción. Se sabe que existen condiciones en las que se obtienen altos rendimientos de reordenamiento de Ferrier para los *eritro*-glicósidos, provenientes del 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal y no así para sus análogos *treo*-, provenientes del 3,4,6-tri-O-acetil-D-galactal. Esto se ha relacionado al potencial de asistencia anquimérica sobre el grupo saliente alílico promovido por el sustituyente, orientado trans, en posición 4 como se ilustra a continuación.³³

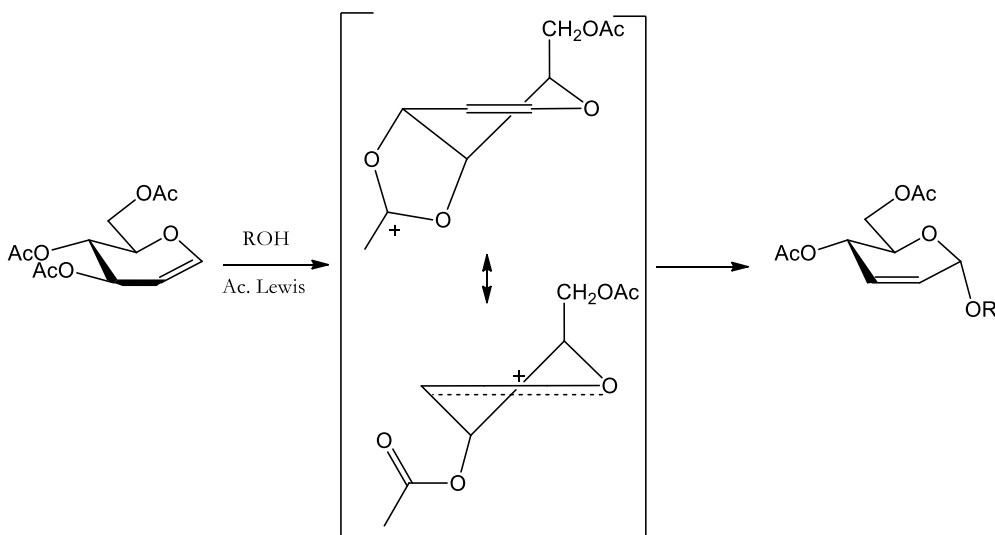


Figura 25. Efecto del grupo vecino en la reacción de Ferrier para el 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal

Respecto a los catalizadores empleados en este tipo de reacciones los primeros estudios

³³ Curran, D. P.; Suh, Y. G. *Carbohydr. Res.* **1987**, 171, 161.

realizados por Ferrier utilizaban ácidos de Lewis sencillos y clásicos como el complejo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.³⁴ Desde ese entonces, muchas investigaciones han estado destinadas a estudiar otros posibles catalizadores ácidos para esta reacción en busca de mejores resultados en cuanto a selectividad, rendimiento, posibilidad de reutilización de los mismos, entre otros factores. Algunos de los que han mostrado ser más eficientes son SnCl_4 ,³⁵ SnBr_4 ,³⁶ ZrCl_4 ,³⁷ TiCl_4 ,³⁸ ZnCl_2 ,³⁹ FeCl_3 ,⁴⁰ InCl_3 .⁴¹ A continuación, en la *Figura 26* se muestra la reacción usando ZnCl_2 como catalizador. La misma ocurre en condiciones suaves y permite utilizar alcoholes de estructuras bien variadas. De esta manera se pueden obtener los O-glicósidos 2,3 insaturados con rendimientos entre 65 y 90%.

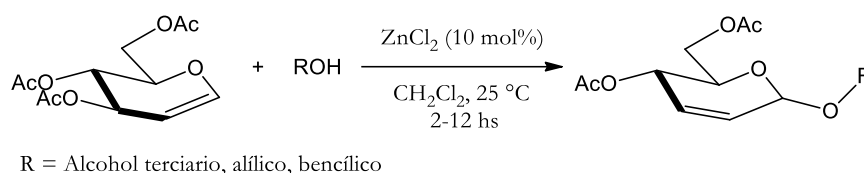


Figura 26. Preparación de productos de reordenamiento usando ZnCl_2 y alcoholes

Como se mencionó anteriormente, los glicales que contienen grupos éster orientados *syn*, como es el caso del 3,4,6-tri-O-acetil-D-galactal, no suelen ser buenos sustratos para la reacción de reordenamiento. Sin embargo, algunos catalizadores como SnCl_4 ,³⁵ $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$,⁴² NbCl_5 ⁴³ y AuCl_3 ,⁴⁴ han demostrado ser superiores y eficientes como promotores del reordenamiento por sobre la adición nucleofílica directa para este tipo de sustratos. A continuación, se ilustra un ejemplo en el que se utilizó un catalizador de oro para obtener, con muy buenos rendimientos, el producto de reordenamiento, con una alta estereoselectividad α . (*Figura 27*)

³⁴ Ferrier, R. J.; Prasad, N. J. *Chem. Soc. C* **1969**, 570.

³⁵ Gryniewicz, G.; Priebe, W.; Zamojski, A. *Carbohydr. Res.* **1979**, 68, 33.

³⁶ (a) Wieczorek, E.; Thiem, J. J. *Carbohydr. Chem.* **1998**, 17, 785. (b) Wieczorek, E.; Thiem, J. *Carbohydr. Res.* **1998**, 307, 263.

³⁷ Swamy, N.; Srinivasulu, M.; Reddy, T. S.; Goud, T. V.; Venkate-Swarlu, Y. J. *Carbohydr. Chem.* **2004**, 23, 435.

³⁸ (a) Nicolaou, K. C.; Hwang, C. K.; Duggan, M. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 925. (b) Ichikawa, Y.; Isobe, M.; Konobe, M.; Goto, T. *Carbohydr. Res.* **1987**, 171, 193.

³⁹ Bettadaiah, B. K.; Srinivas, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7257.

⁴⁰ (a) Masson, C.; Soto, J.; Bessodes, M. *Synlett.* **2000**, 1281; (b) Tilve, R. D.; Alexander, M. V.; Khandekar, A. C.; Sam-ant, S. D.; Kanetkar, V. R. *J. Mol. Catal. A.* **2004**, 223, 237.

⁴¹ (a) Babu, B. S.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1271; (b) Boga, S. B.; Balasubramanian, K. K. *Arkivoc.* **2004**, 87; (c) Ghosh, R.; Chakraborty, A.; Maiti, S. *Arkivoc* **2004**, 1.

⁴² Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. B.; Satyanarayana, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7009.

⁴³ (a) De Oliveira, R. N.; De Melo, A. C. N.; Srivastava, R. M.; Sinou, D. *Heterocycles.* **2006**, 68, 2607; (b) Hotha, S.; Tripathi, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4555.

⁴⁴ (a) Kashyap, S.; Hotha, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2021; (b) Balamurugan, R.; Koppolu, S. R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8139.

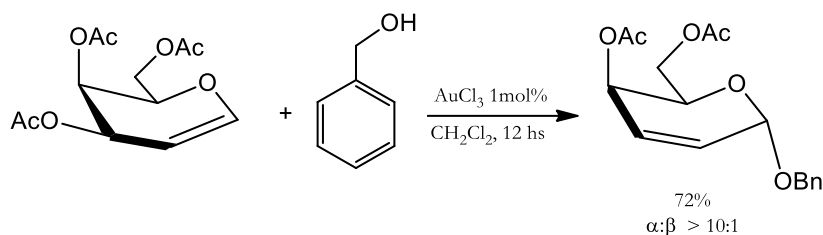


Figura 27. Reacción de Ferrier sobre 3,4,6-tri-O-acetil-D-galactal usando AuCl_3 como catalizador

Algunos ácidos próticos también han sido estudiados como promotores del reordenamiento de Ferrier. Entre los más utilizados se pueden mencionar el pTSA,⁴⁵ TCA⁴⁶ y TFA.⁴⁷ Además de los O-glicósidos mencionados en esta sección otros tipos de compuestos, de gran interés biológico, se pueden obtener mediante esta reacción, por ejemplo, las N-glicosilsulfonamidas y los C-glicósidos.

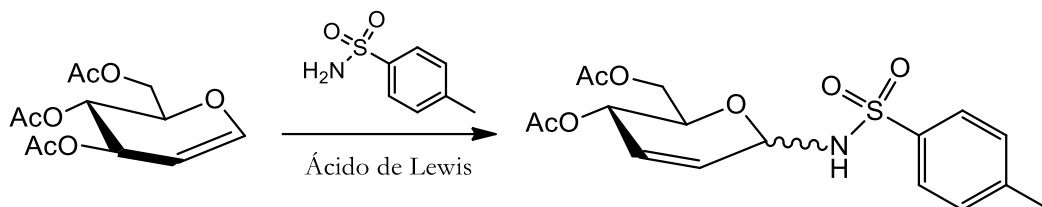
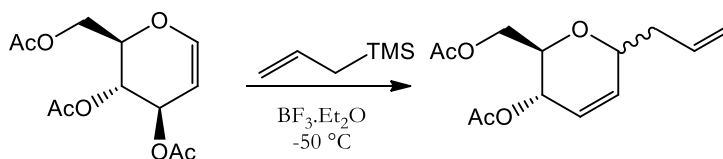


Figura 28. Síntesis de N-glicosilsulfonamidas por reordenamiento de Ferrier

En nuestro grupo de trabajo se han logrado preparar N-glicosilsulfonamidas 2,3 insaturadas usando como catalizadores $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,⁴⁸ $\text{HBF}_4 \cdot \text{SiO}_2$ ⁴⁹ y resinas Amberlyst-15,⁵⁰ con muy buenos rendimientos y alta estereoselectividad anomérica. Isobe⁵¹ y sus colaboradores reportaron el uso del catalizador ácido $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ para obtener una mezcla de los anómeros α y β a partir del D-glucal triacetilado como se observa en la Figura 29.



⁴⁵ (a) Bowles, W. A.; Robins, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1252; (b) Leutzing, E. E.; Robins, R. K.; Townsend, L. B. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3751.

⁴⁶ Leutzing, E. E.; Robins, H. K.; Townsend, L. B. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4475.

⁴⁷ Fuertes, M.; García-Muñoz, G.; Lora-Tamayo, M.; Madroñero, R.; Stud, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4089.

⁴⁸ Colinas, P. A.; Bravo, R. D. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2297.

⁴⁹ Rodríguez, O. M.; Colinas, P. A.; Bravo, R. D. *Synlett.* **2009**, *7*, 1154.

⁵⁰ Tempera, C. A.; Colinas, P. A.; Bravo, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5372.

⁵¹ Ichikawa, Y.; Isobe, M.; Konobe, M.; Goto, T. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 193.

Figura 29. Preparación de C-glicósidos por reordenamiento alílico

La mezcla anomérica de C-glicósidos puede separarse mediante cromatografía en columna para obtener los productos puros con buenos rendimientos. La reacción de reordenamiento de Ferrier ha sido ampliamente investigada y permite obtener una gran variedad de glicósidos 2,3 insaturados, más ejemplos se encuentran descritos en el *review* de la Dra. Gómez y otros.⁵²

1.4.3 Reactividad de 2-nitroglicales

Los 2-amino azúcares, particularmente, los 2-amino-O-glicósidos, constituyen una parte integral de varios compuestos glicoconjugados^{53,54}. Estos compuestos existen usualmente en la forma *N*-acetilada. Entre los compuestos glicoconjugados que contienen unidades de los 2-*N*-acetil glicósidos, la unión entre la 2-acetamida-2-deoxi-D-galactopiranososa y el grupo hidroxilo de la cadena lateral de los aminoácidos L-serina y la L-treonina, es muy común en un gran número de glicoproteínas. Éstas pueden ser encontradas en mucinas, glicoproteínas de membranas celulares, determinantes del grupo sanguíneo, inmunoglobulinas, hormonas⁵⁵, etc.

Particularmente las mucinas, una familia de glicoproteínas que puede ser encontrada en las mucosas o en la superficie de células epiteliales, han llamado la atención en los últimos años^{56,57} porque forman parte de numerosas estructuras que tienen fundamental importancia en procesos biológicos como la fertilización, la inflamación, el crecimiento celular y la adhesión celular. En las células malignas se incrementa la expresión de mucinas y, a causa de la glicosilación incompleta, éstas se cubren con cadenas cortas de hidratos de carbono. Estos cambios en la glicosilación y las inusuales estructuras glicosídicas han sido descritas en células cancerígenas. Por ejemplo, el antígeno T (*Figura 30*) es uno de estos carbohidratos asociados a tumores y está presente en un tejido normal pero expuesto en la superficie de la célula en los carcinomas⁵⁸.

Otro ejemplo claro de la importancia de los 2-*N*-acetil-O-glicósidos, son las de las proteínas anticongelantes, conocidas como AF(G)Ps. Éstas son muy importantes para la supervivencia de varios peces que residen en aguas polares y subpolares con temperaturas menores que los puntos de congelamiento de sus propios fluidos corporales⁵⁹. Se cree que la función de las AF(G)Ps es la

⁵² Gómez, A. M.; Lobo, F.; Uriel, C.; López, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7221.

⁵³ Schmidt, R. R.; Kinzy, W. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, 50, 21.

⁵⁴ Garg, H. G.; von dem Bruch, K.; Kunz, H. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, 50, 277.

⁵⁵ Montreuil, J.; Schachter, H.; Vliegthart, J. F. G. *Glycoproteins.* **1995**.

⁵⁶ Varki, A. *Glycobiology.* **1993**, 3, 97.

⁵⁷ Devine, P. L.; McKenzie, I. F. C. *Bioessays.* **1992**, 14, 619.

⁵⁸ Hakomori, S. *Adv. Cancer. Res.* **1989**, 52, 257.

⁵⁹ Yeh, Y.; Feeney, R. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 601.

unión a la superficie de los cristales de hielo, inhibiendo su crecimiento. Estas AF(G)Ps consisten en unidades repetitivas unidades del tripéptido alanina-treonina-alanina: (Ala-Thr-Ala)_n con un disacárido [(Galβ(1-3)GalNAcα(1-O)] unido a cada residuo de treonina. La síntesis de estas glicoproteínas y el entendimiento del rol de la parte estructural que permite la actividad anti-congelamiento son áreas de gran importancia⁶⁰.

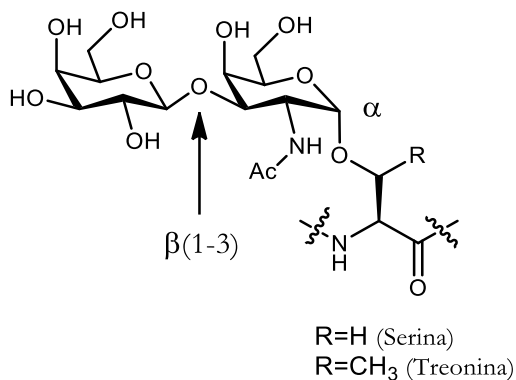


Figura 30. *Antígeno Thomsen-Friedenrich (Antígeno T). Se encuentra comúnmente enlazado en la posición α a residuos de serina o treonina en células cancerígenas.*

Los 2-amino-2-deoxi-O-glicósidos también constituyen varios antibióticos incluyendo la estreptomicina, kanamicina B, neomicinas, paromomicinas, lividomicinas⁶¹, etc. Para la síntesis de éstos, se han introducido diferentes métodos de síntesis que aseguran la presencia del grupo amino en estas moléculas⁶². Por ejemplo, Lemieux introdujo al grupo azida como precursor de la función amino⁶³.

Otro grupo muy importante en la síntesis orgánica es el grupo nitro, especialmente porque puede ser reducido a un grupo amino o a un grupo hidroxilamino⁶⁴. Sin embargo, la química de los 2-nitro azúcares como precursores de 2-amino-2-deoxi-O (o C) glicósidos ha recibido escasa atención hasta hace unos pocos años. En los últimos 15 años se han reportado síntesis de carbohidratos de gran utilidad, utilizando a los 2-nitroglicales como intermediarios.

En esta sección se abordará la reactividad de los 2-nitroglicales y su potencialidad como

⁶⁰ (a) Tseng, P. H.; Jiaang, W. T.; Chang, M. Y.; Chen, S. T. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 585; (b) Ben, R. N. *ChemBioChem.* **2001**, 2, 161; (c) Tachibana, Y.; Fletcher, G. L.; Fujitani, N.; Monde, K.; Nishimura, S. I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 865.

⁶¹ Wang, P. G.; Bertozzi, C. R.; *Glycochemistry Principles, Synthesis, and Applications*; Marcel Dekker, Inc. New York, **2001**.

⁶² (a) Banoub, J.; Boullanger, P.; Lafont, D. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1167; (b) Schmidt, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, 25, 212; (c) Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 1380.

⁶³ Lemieux, R. U.; Ratcliffe, R. M. *Can. J. Chem.* **1979**, 119, 1244.

⁶⁴ (a) Liu, Y.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2445; (b) Fuchss, T.; Schmidt, R. R. *Synthesis.* **2000**, 259; (c) Dondoni, A.; Marra, A. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4395.

precursores de importantes biomoléculas.

1.4.4 Funcionalización de 2-nitroglicales mediante reacciones de adición

Varias publicaciones han reportado la reacción de adición de Michael a 2-nitroglicales con nucleófilos débiles y fuertes como alcóxidos, nucleófilos con nitrógeno, con azufre, con fósforo y con carbono. En todos los casos, los autores tomaron ventaja de la alta reactividad del sistema nitroolefínico, que es conocido como un poderoso aceptor de Michael. Los procesos que se presentan a continuación enfrentan el problema estereoquímico clásico de las reacciones de adición tipo Michael.

1.4.4.1 Adición de Michael de alcoholes

La primera adición de Michael de un alcohol a un 2-nitroglicol fue reportado en 1982 por Sakakibara y sus colaboradores⁶⁵. Como sugirió Lemieux en su primera publicación sobre la síntesis de los 2-nitroglicales, Sakakibara y sus colaboradores reportaron la adición de metanol a 2-nitroglicales bajo condiciones de reflujo (Figura 31). En el caso de **A** el producto esperado fue obtenido en una mezcla 1:1 de los isómeros α y β con un 89% de rendimiento. En el caso de la adición al glicol **B**, la reacción dio exclusivamente el isómero α . Sin embargo, en este caso, se obtuvo una mezcla de epímeros en el C2 (no se reportó ni el rendimiento ni las proporciones).

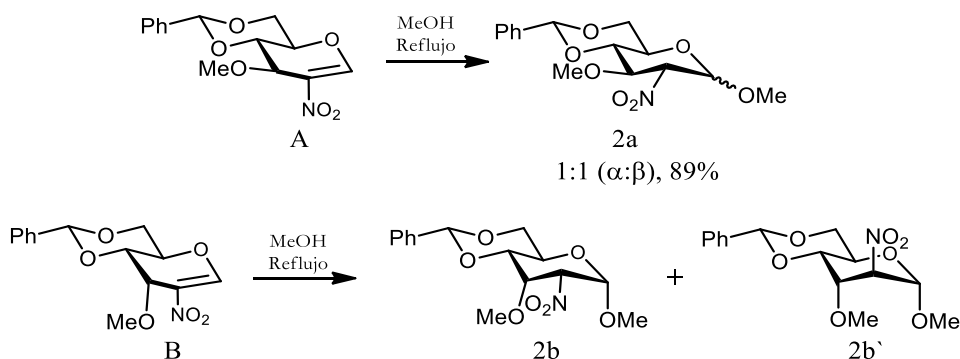


Figura 31. Adición de alcoholes a 2-nitroglicales por Sakakibara y colaboradores.

En 1988, Hopzafel y sus colaboradores estudiaron la adición de alcoholes al 3,4,6-tri-O-bencil-2-nitroglucal⁶⁶. Los productos obtenidos fueron solo los isómeros β , sin embargo, los autores no reportaron los rendimientos de la reacción. La selectividad de la reacción fue explicada en términos del ataque nucleofílico a la posición menos impedida del 3,4,6 tri-O-bencil-2-nitroglucal en una conformación 5H_4 .

⁶⁵ Sakakibara, T.; Tachimori, Y.; Sudoh, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5545.

⁶⁶ Holzapfel, C. W.; Marais, C. F.; Van Dyk, M. S. *Synth. Commun.* **1988**, 18, 97.

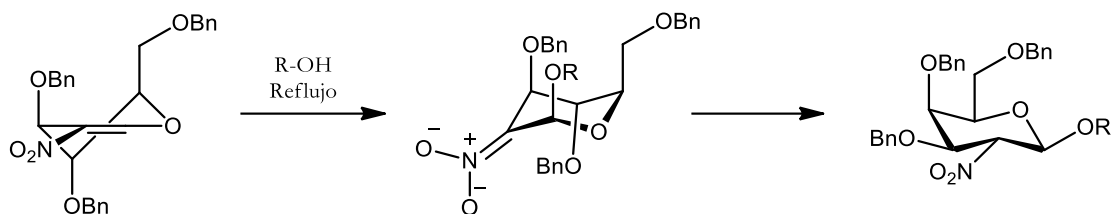
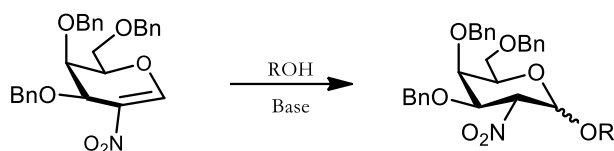


Figura 32. Adición de alcoholes por Hopzafel et. al.

En 1998, Das y Schmidt describieron la primera adición de alcoholes al 3,4,6-tri-O-bencil-2-nitro-D-galactal bajo condiciones básicas⁶⁷. Como se puede observar en la *Figura 33*, los autores concluyeron que la selectividad α/β dependía de la base utilizada. El producto alfa fue obtenido con una base fuerte, mientras que el isómero β fue predominante cuando se utilizaba una base más débil.



Donor de Michael	Base	Rendimiento (%)	$\alpha:\beta$
1 ^a	NaOMe	92	8:1
1	Et ₃ N	90	1:8
2	<i>t</i> BuOK	72	8:1
2	Et ₃ N	66	1:8
3	KN(SiMe ₃) ₂	89	1:0
3	Et ₃ N + K ₂ CO ₃	86	1:1
3	DBU	79	2:3
4	KN(SiMe ₃) ₂	79	1:0
5	<i>t</i> BuOK	80	8:1

⁶⁷ Das, J.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1609.

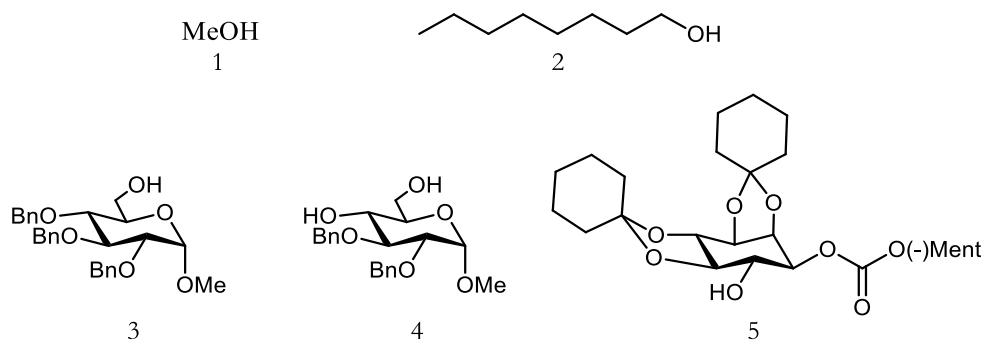


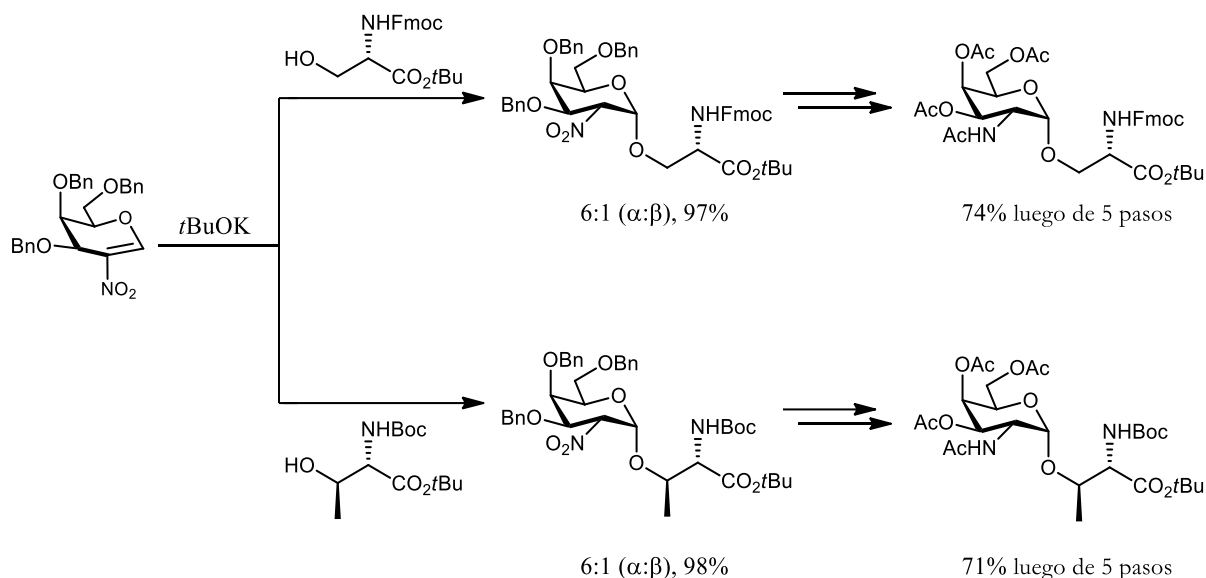
Figura 33. *Diferentes alcoholes utilizados para la adición de 2-nitrogalactales bencilados*

En 1999, el mismo grupo describió la síntesis de α -GalNAc-Ser y β -GalNAc-Thr⁶⁸. La adición de Michael de la treonina y de la serina al 3,4,6-tri-*O*-bencil-2-nitro-D-galactal fue realizada obteniendo buenos rendimientos y con gran selectividad. La reducción selectiva del grupo nitro fue llevada a cabo con Raney Ni, sin alterar los grupos protectores. Luego, la reacción de acetilación seguida por la desprotección del azúcar dio los productos esperados. Esta metodología fue utilizada en 2006 por Avenoza⁶⁹ y sus colaboradores con la finalidad de estudiar la configuración de α -Gal-Ser por espectroscopia de RMN y cálculos DFT. Para este propósito, se sintetizó α -Gal-Ser marcado con ¹³C y ¹⁵N por el método clásico de la adición de Michael utilizando como base terbutóxido de potasio. Un año más tarde, el grupo de Avenoza reportó un estudio completo de las conformaciones de los compuestos D-GalNAc-Ser y D-GalNAc-Thr⁷⁰.

⁶⁸ Winterfeld, G. A.; Ito, Y.; Ogawa, T.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1167.

⁶⁹ Corzana, F.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Asensio, J. L.; Jiménez-Barbero, J.; Peregrina, J. M.; Avenoza, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14640.

⁷⁰ (a) Corzana, F.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; García de Luis, M.; Asensio, J. L.; Jiménez-Barbero, J.; Peregrina, J. M.; Avenoza, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9458; (b) Corzana, F.; Busto, J. H.; Marcelo, F.; García de Luis, M.; Asensio, J. L.; Martín-Santamaría, S.; Sáenz, Y.; Torres, C.; Jiménez Barbero, J.; Avenoza, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5319.

Figura 34. Síntesis de α -GalNAc-Ser y α -GalNAc-Thr

Schmidt y sus colaboradores desarrollaron un protocolo eficiente para obtener precursores versátiles para la síntesis del núcleo de las mucinas⁷¹. Llevaron a cabo la nitración de glicales glicosilados y luego realizaron la adición de Michael de la treonina de manera estereoselectiva. Luego de una manipulación estándar de los grupos protectores, los autores obtuvieron los precursores deseados. En 2003, Reddy y Vankar reportaron la síntesis de metil-*N*-acetil- α -D-lividosamida a partir de 4,6-di-*O*-bencil-glucal con metóxido de sodio como nucleófilo⁷². La adición de Michael del grupo metóxido dio una pobre selectividad hacia el isómero α . Sin embargo, esta metodología fue utilizada para la síntesis de la D-lividosamina, un componente presente en varios antibióticos, como la lividomicina y tobramicina.

⁷¹ (a) Geiger, J.; Reddy, B. G.; Winterfeld, G. A.; Weber, R.; Przybylski, M.; Schmidt, R. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4367; (b) Geiger, J.; Barroca, N.; Schmidt, R. R. *Synlett.* **2004**, 836; (c) Reddy, B. G.; Schmidt, R. R. *Nat. Protoc.* **2008**, *3*, 114.

⁷² Reddy, B. G.; Vankar, Y. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4765.

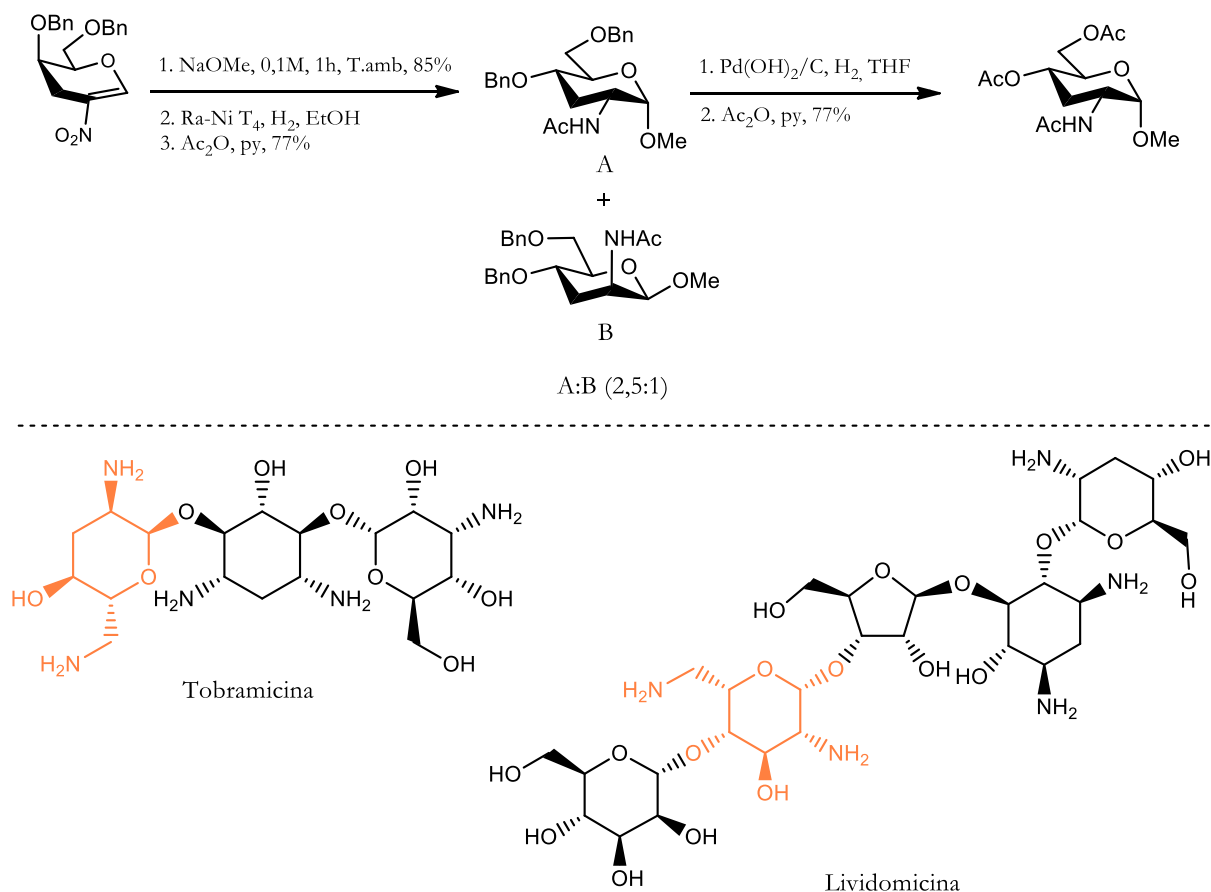


Figura 35. Síntesis de D-lividosamina: componente de antibióticos

Se han reportado otras reacciones de adición de Michael de diferentes nucleófilos al 3,4,6-tri-O-bencil 2-nitrogalactal y tri-O-bencil 2-nitroglucal, tal como ésteres lácticos⁷³, fenoles⁷⁴, azúcares desprotegidos⁷⁵, etc. Estas reacciones fueron llevadas a cabo utilizando la misma estrategia presentada anteriormente.

Inspirados por el trabajo de Schmidt y sus colaboradores, el grupo de investigación de Yu⁷⁶ reemplazó la trimetilamina por DMAP (4-dimetilamino piridina) como catalizador de las reacciones de adición de alcoholes a la posición β del 3,4,6-tri-O-bencil-2-nitroglucal. El DMAP es conocido como un catalizador poderoso y se empleó para incrementar la selectividad beta de las reacciones de adición de Michael. Los autores obtuvieron los productos de adición de Michael de alcoholes, tioles y malonatos con alta estereoselectividad y rendimiento. En el mecanismo propuesto, el DMAP reacciona como nucleófilo y ataca la posición anomérica del 2-nitroglucal. Luego, el O-nucleófilo ataca a la posición β del glicol. Este ataque está favorecido por efectos

⁷³ Khodair, A.; Pachamuthu, K.; Schmidt, R. *Synthesis*. **2004**, 53.

⁷⁴ Khodair, A. I.; Winterfeld, G. A.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1847.

⁷⁵ Balamurugan, R.; Pachamuthu, K.; Schmidt, R. R. *Synlett*. **2005**, 134.

⁷⁶ Xue, W.; Sun, J.; Yu, B. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5079.

estereoelectrónicos. Luego ocurre una sustitución del tipo S_N2 sobre el piridinio, seguido de la protonación axial, termodinámicamente favorecida.

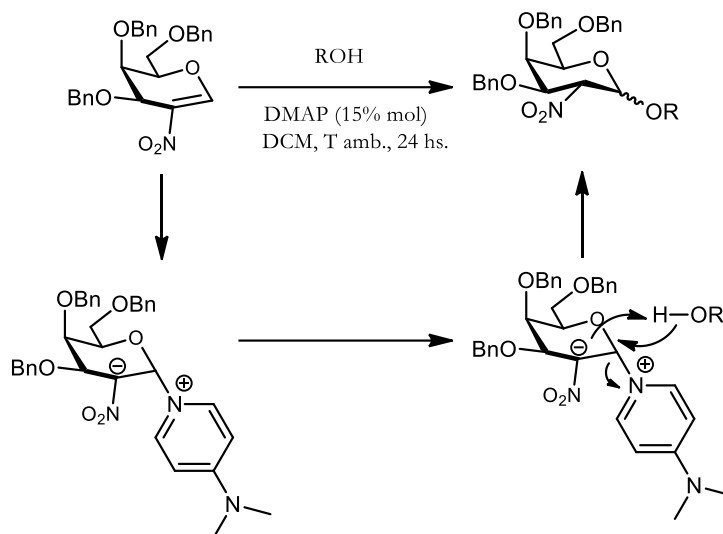


Figura 36. Síntesis de 2-NO₂-O-glicósidos catalizada por DMAP

Una metodología similar fue empleada para las adiciones de Michael al 3,4,6-tri-O-bencil-2-nitroglucal en presencia de DMAP o PPY (4-pirrolidinopiridina) como catalizadores. En contraste a las reacciones al 2-nitrogalactal, los autores obtuvieron bajos rendimientos y baja estereoselectividad cuando empleaban al DMAP como catalizador. Sin embargo, utilizando un catalizador más nucleofílico como el PPY, los autores obtuvieron los productos deseados con buenos rendimientos y la estereoselectividad esperada.

Continuando con la descripción de la versatilidad de estas moléculas, en el año 2010, Vankar y Kancharla⁷⁷ reportaron una síntesis *one-pot* de 2-C O-galactósidos a partir de 2-nitroglucal. Como fue descripto anteriormente por Schmidt, el alcohol reacciona selectivamente en la posición α del 2-nitroglucal en presencia de una base fuerte, tal como *t*BuOK y genera el ion nitronato como intermediario. Luego, se emplearon diferentes electrófilos (aceptores de Michael y formaldehído) para generar los productos correspondientes. Dependiendo del electrófilo empleado, puede ocurrir una reacción Michael-Michael o una Michael-Henry. En los dos casos se observó un solo isómero cuando se utilizaba 2-nitroglucal como reactivo. Sin embargo, con 2-nitroglucal la diastereoselectividad fue baja, tal como los rendimientos (Figura 37).

Los autores explicaron la selectividad de las reacciones con 2-nitroglucal en términos de una interacción 1,3 diaxial no favorable entre el grupo C4-O-Bencil y el ion nitronato generado después de la reacción de adición de Michael en el carbono anomérico. En el caso de la serie con

⁷⁷ Kancharla, P. K.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8457-8464.

2-nitroglucal, los resultados se explicaron en términos de la pobre estereoselectividad de la primera adición de Michael y la ausencia de repulsiones 1,3 diaxial entre el ion nitronato y el sustituyente en C-4. Estos dos parámetros llevan a la formación de los productos termodinámicamente más estables, dejando a los compuestos con el electrófilo en la posición ecuatorial como productos mayoritarios.

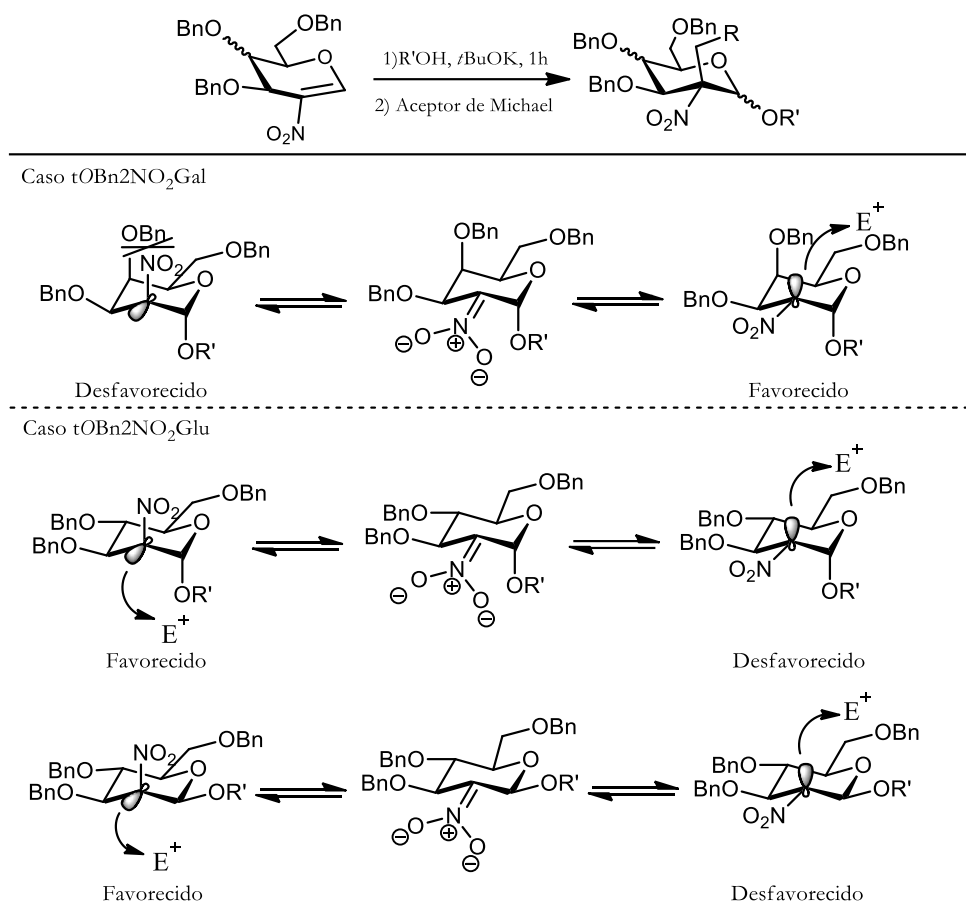


Figura 37. Síntesis de 2-C-O-glicósidos

1.4.4.2 Adición de Michael de nucleófilos con nitrógeno, azufre y fosforo.

Se han reportado reacciones de adición de compuestos con nitrógeno tal como heterociclos⁷⁸ y aminas secundarias⁷⁹. En los dos casos, se utilizaron 2-nitroglactal y 2-nitroglucal, ambos con grupos protectores bencilos, como sustratos de reacción. Para la adición de heterociclos con nitrógeno se empleó DBU como catalizador. Los autores explicaron que la alta selectividad en posición β se debe a la adición cinéticamente favorecida al lado β de la conformación ⁵H₄ del glicál o a un puente de hidrógeno entre el nitrógeno del heterociclo con el oxígeno unido al C-4 en una

⁷⁸ Winterfeld, G. A.; Das, J.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3047.

⁷⁹ Xiang, S.; Ma, J.; Gorityala, B. K.; Liu, X. W. *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 2957.

conformación 4H_5 .

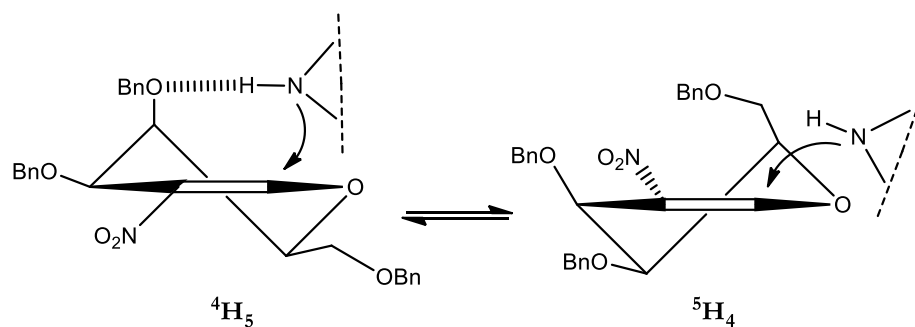


Figura 38. Adición de nucleófilos con nitrógeno a 2-nitroglicales

En cuanto a adiciones de nucleófilos de azufre, solo se ha reportado la adición de tiofenol a los 2-nitroglicales, utilizando como fuente nucleofílica de azufre una sal de talio⁸⁰, y tiofenol con *t*BuOK como catalizador⁸¹.

⁸⁰ Holzapfel, C. W.; Marais, C. F.; Van Dyk, M. S. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 97.

⁸¹ Barroca, N.; Schmidt, R. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1551.

1.5 El enlace -O-N- en glicósidos de relevancia biológica

La condensación de nucleófilos (Figura 39) como aminas, hidrazidas, tiosemicarbazidas y oxiaminas con grupos carbonilos para la formación de iminas, hidrazonas y enlaces oxima, representa una metodología poderosa y simple para la obtención de una gran variedad de compuestos biológicamente activos bajo condiciones fisiológicas⁸².

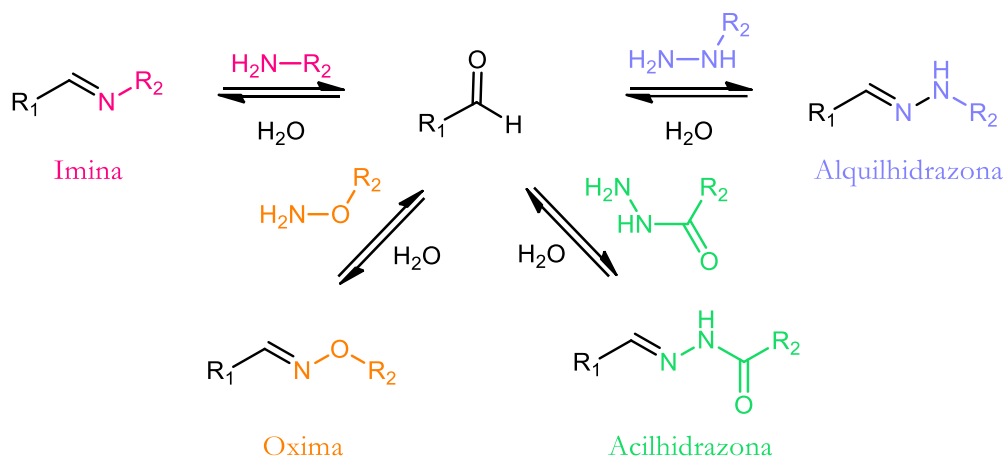


Figura 39. Grupos funcionales de compuestos biológicamente activos

La inestabilidad de las iminas en medio acuoso limita su utilización para aplicaciones biológicas. Las hidrazonas y las oximas son hidrolíticamente más estables y son utilizadas para este propósito⁸³. En alquilhidrazonas, azilhidrazonas y oximas, la deslocalización del par libre de electrones del heteroátomo adyacente al nitrógeno ha sido invocado como la causa de la estabilidad por el llamado “efecto- α ” (Figura 40).

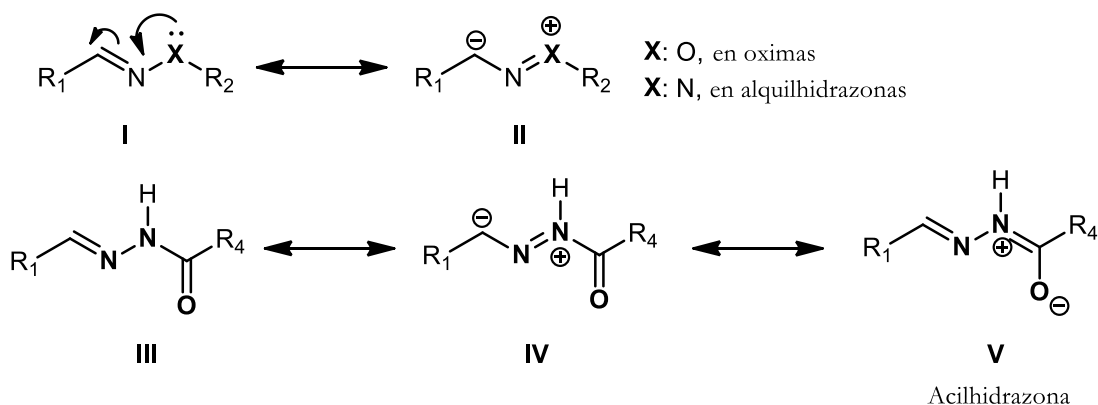


Figura 40. Esquema del “Efecto α ”

⁸² (a) Kiessling, L. L.; Splain, R. A. *Annu. Rev. Biochem.* **2010**, 79, 619; (b) Tiefenbrunn, T. K.; Dawson, P. E. *Biopolymers* **2010**, 94, 95; (c) Ulrich, S.; Boturyn, D.; Marra, A.; Renaudet, O.; Dumy, P. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 34.

⁸³ Johnson, R. W.; Stieglitz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 1904.

La contribución de las formas resonantes **II** y **IV** disminuye la electrofilicidad del carbono sp^2 , limitando su susceptibilidad al ataque nucleofílico del agua. Además, la velocidad de la hidrólisis catalizada por ácido es disminuida por el efecto inductivo, que reduce la basicidad del nitrógeno sp^2 . En un estudio reciente, Kalia y Raines⁸⁴ mostraron, inequívocamente, que los enlaces oxima son hidrolíticamente más estables que las hidrazonas. Otros estudios resaltaron que, la naturaleza del grupo carbonilo es un parámetro importante para la estabilidad de oximas.⁸⁵ Por ejemplo, Jencks⁸⁶ y sus colaboradores demostraron previamente que la reacción de hidroxilamina con aldehídos aromáticos da lugar a oximas conjugadas con mayor estabilidad termodinámica que la reacción con cetonas tal como acetona y ciclohexanona⁸⁷. Por estas razones, se necesitan condiciones ácidas fuertes para la hidrólisis de oxima, lo que lo convierte en un enlace ideal para procesos biológicos⁸⁸.

Los enlaces oximas fueron sintetizados originalmente con el objetivo de condensar péptidos con el grupo aminoxi con polipéptidos lineales que contienen grupos aldehídos⁸⁹. Los estudios cinéticos realizados por Jencks demostraron que esta reacción ocurre entre un pH 3 y 4 e involucra la formación de un intermediario carbinolamina que, por deshidratación, forma los enlaces oxima. La formación de estos enlaces presenta las ventajas de ser rápida y cuantitativa, y dan mayormente estereoisómeros Z y una mezcla de E y Z cuando se utilizan aldehídos o cetonas asimétricos. Se ha reportado también que los derivados aminooxilados pueden conjugarse con el carbono anomérico de azúcares reductores⁹⁰ para dar una mezcla E/Z de los isómeros de la oxima

⁸⁴ Kalia, J.; Raines, R. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7523.

⁸⁵ (a) Bure, C.; Marceau, P.; Meudal, H.; Delmas, A. F. *J. Pept. Sci.* **2012**, *18*, 147; (b) Egberink, H.; Van Heerden, C. *Anal. Chim. Acta.* **1980**, *118*, 359; (c) Spinelli, N.; Edupuganti, O. P.; Defrancq, E.; Dumy, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 219; (d) El-Mahdi, O.; Melnyk, O. *Bioconjugate Chem.* **2013**, *24*, 735.

⁸⁶ Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4581.

⁸⁷ (a) Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4585; (b) Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 475; (c) Jencks, W. P. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1964**, *2*, 63.

⁸⁸ (a) Canne, L. E.; Ferre-D'Amare, A. R.; Burley, S. K.; Kent, S. B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2998; (b) Rose, K.; Zeng, W.; Regamey, P. O.; Chernushevich, I. V.; Standing, K. G.; Gaertner, H. F. *Bioconjugate Chem.* **1996**, *7*, 552; (c) Polyakov, V. A.; Nelen, M. I.; Nazarpak-Kandlousy, N.; Ryabov, A. D.; Eliseev, A. V. *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *12*, 357; (d) Kochendoerfer, G. G.; Chen, S.-Y.; Mao, F.; Cressman, S.; Traviglia, S.; Shao, H.; Hunter, C. L.; Low, D. W.; Cagle, E. N.; Carnevali, M. *Science*. **2003**, *299*, 884; (e) Kolonko, E. M.; Kiessling, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5626; (f) Ruff, Y.; Lehn, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3556; (g) Orban, E.; Mezo, G.; Schlage, P.; Csík, G.; Kulic, Z.; Ansorge, P.; Fellingner, E.; Möller, H. M.; Manca, M. *Amino Acids*. **2011**, *41*, 469.

⁸⁹ Rose, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 30.

⁹⁰ (a) Zhao, Y.; Kent, S. B. H.; Chait, B. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1997**, *94*, 1629; (b) Ramsay, S. L.; Freeman, C.; Grace, P. B.; Redmond, J. W.; MacLeod, J. K. *Carbohydr. Res.* **2001**, *333*, 59; (c) Nishimura, S.; Nükura, K.; Kurogochi, M.; Matsushita, T.; Fumoto, M.; Hinou, H.; Kamitani, R.; Nakagawa, H.; Deguchi, K.; Miura, N.; Monde, K.; Kondo, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *44*, 91; (d) Langenhan, J. M.; Thorson, J. S. *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 59; (e) Griffith, B. R.; Langenhan, J. M.; Thorson, J. S. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2005**, *16*, 622; (f) Langenhan, J. M.; Peters, N. R.; Guzei, I. A.; Hoffmann, F. M.; Thorson, J. S. *Proc. Natl. Acad. Sci.*

del azúcar de cadena abierta.

1.5.1 Síntesis de carbohidratos aminooxilados

Una gran variedad de metodologías ha sido propuesta para la introducción de la función *aminooxi* en diferentes posiciones del anillo del azúcar (Figura 41). En esta introducción detallaremos solo las modificaciones al C-1 de los azúcares piranósicos.

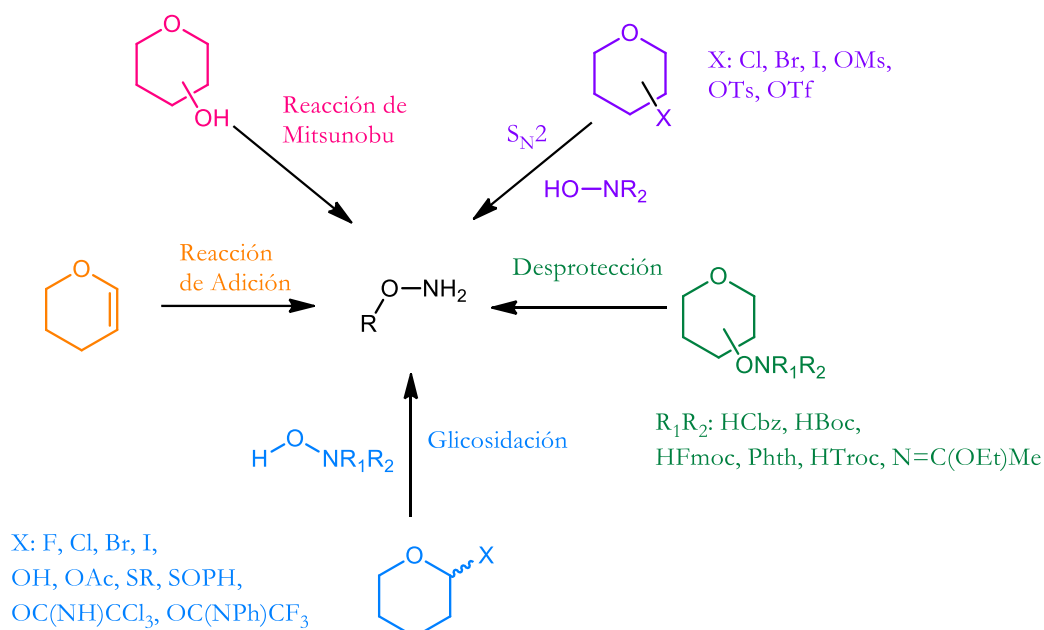


Figura 41. Reacciones de obtención de carbohidratos aminooxilados

En un primer intento de introducir el enlace glicosídico *O-N*, Nicolau y Groneberg⁹¹ reportaron una ruta estereoselectiva de dos pasos: i) el tratamiento del derivado con *N*-hidroxifthalimida en presencia de Ph_3P y DEAD y ii) la desprotección de la ftalimida en presencia de hidracina. El esquema de esta reacción se puede ver en la siguiente figura.

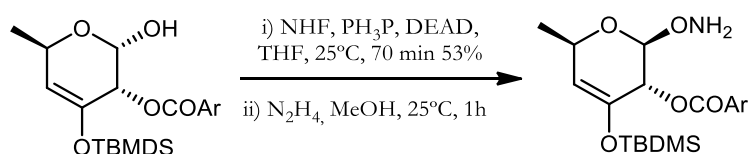


Figura 42. Primer reporte de la introducción del enlace *O-N*

Poco tiempo después, Danishefsky y sus colaboradores reportaron otra estrategia para introducir la función aminooxi en el C1 del anillo piranósico basada en la adición del derivado de

U. S. A. **2005**, 102, 12305; (g) Goff, R. D.; Thorson, J. S. *Med. Chem. Comm.* **2014**, 5, 1036; (h) Zevgiti, S.; Zabala, J. G.; Darji, A.; Dietrich, U.; Panou-Pomonis, E.; Sakarellos-Daitsiotis, M. *J. Pept. Sci.* **2012**, 18, 52.

⁹¹ Nicolaou, K. C.; Groneberg, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, **112**, 4085.

hidroxilamina al doble enlace de un glicial⁹² (Figura 43). La síntesis del derivado β -aminooxilado fue llevada a cabo mediante la adición de 2-(trimetilsilil)-etil-*N*-hidroxicarbamato (TEOC-NHOH) a la posición menos impedida del doble enlace del glicial en presencia de hidrobromuro de trifenilfosfina (TPHB).

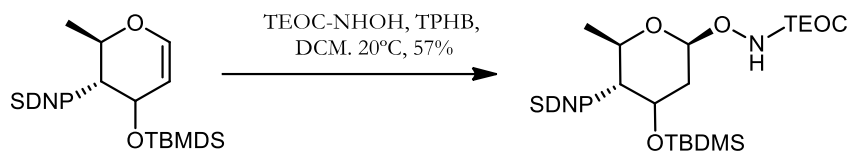


Figura 43. Introducción del enlace O-N por otros derivados de la hidroxilamina

También se han presentado métodos estereoselectivos catalizados por ácidos de Lewis para la glicosidación de halogenuros de glicósidos y de glicósidos peracetilados. En el primer caso, Roy y sus colaboradores utilizaron triflato de plata como promotor de la reacción de glicosidación de bromuro de glicósido con una sal de nitronio en diclorometano, seguido por la hidrólisis ácida del intermediario, dando el derivado deseado⁹³. En el segundo caso, Andersson y Oscarsson utilizaron *N*-hidroxisuccinimida como nucleófilo en presencia de trifluoruro de boro etil eterato, formando exclusivamente el anómero β ⁹⁴.

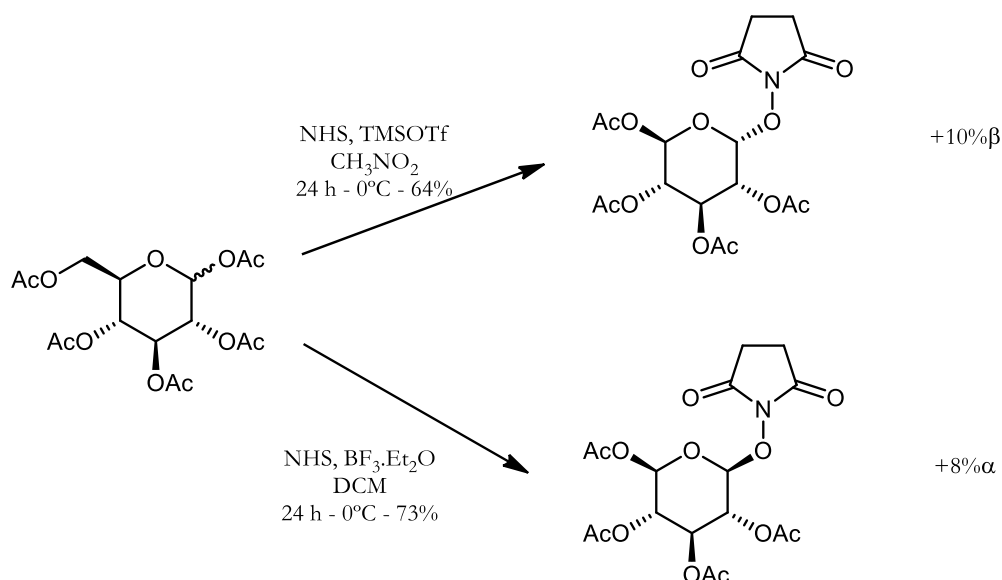


Figura 44. Síntesis de carbohidratos α y β aminooxilados

Para aumentar la estereoselectividad de la reacción, Roy y sus colaboradores introdujeron al TBAN como catalizador de transferencia de fase en la reacción de glicosidación, usando *N*-

⁹² Halcomb, R. L.; Wittman, M. D.; Olson, S. H.; Danishefsky, S. J.; Golik, J.; Wong, H.; Vyas, D. J. *Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5080.

⁹³ Bamhaoud, T.; Lancelin, J.-M.; Beau, J.-M. *Chem. Commun.* **1992**, 1494.

⁹⁴ Andersson, M.; Oscarsson, S. *Glycoconjugate J.* **1992**, *9*, 122.

hidroxisuccinimida como nucleófilo. Esta reacción fue llevada a cabo en una mezcla de diclorometano y una solución acuosa de carbonato de sodio (1M)⁹⁵ y se obtuvieron varios mono y disacáridos β -aminooxilados.

Por último, la construcción de los α -aminooxi glicósidos resulta más tediosa, según varios autores. Para poder obtener estos glicósidos estereoselectivamente, Bertozzi y sus colaboradores establecieron una estrategia⁹⁶ para prepararlos bajo condiciones similares a las presentadas por Roy. La glicosilación del cloruro de glicosilo con NHS en presencia de un catalizador de transferencia de fase dio el anómero α con un 52% de rendimiento⁹⁷. La misma reacción utilizando como alternativa al bromuro del mismo hidrato de carbono incrementó el rendimiento en un 5%⁹⁸.

⁹⁵ Cao, S.; Tropper, F. D.; Roy, R. *Tetrahedron*. **1995**, *51*, 6679.

⁹⁶ Marcaurelle, L. A.; Rodriguez, E. C.; Bertozzi, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8417.

⁹⁷ Rodriguez, E. C.; Winans, K. A.; King, D. S.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9905.

⁹⁸ Marcaurelle, L. A.; Shin, Y.; Goon, S.; Bertozzi, C. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3691.

2 Sección experimental

2.1 Generalidades

Los espectros de RMN fueron registrados en solución deuterada (se especifica el solvente según cada caso) en un equipo Bruker 600, Magneto Bruker UltraShield 14.1 tesla con sistema de shim BOSS II, frecuencia de resonancia del ^1H 600,13 MHz y ^{13}C 150,91 MHz. Probe multinuclear Bruker Smart Probe BBFO (5 mm), sistema de adquisición y control Bruker Avance III. Los desplazamientos químicos se indican como partes por millón respecto del tetrametilsilano (TMS, patrón interno de referencia) o de la señal del cloroformo ($\delta_{\text{H}}=7,26$ ppm, $\delta_{\text{C}}=77,04$). Las multiplicidades se han designado como: singulete (s), doblete (d), triplete (t), multiplete (m), doble doblete (dd) y singulete ancho (bs). Las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz.

Los análisis por difracción de rayos X fueron realizados en el Instituto de Física de La Plata (IFLP-CONICET) con un equipo DRX marca ALIGENT modelo GEMINI-EOS. Se empleó radiación de onda corta (tubo de molibdeno) y radiación de longitud de onda larga (tubo de cobre) para compuestos quirales. Los espectros FT-IR fueron realizados en el Centro de Química Inorgánica “Dr. Pedro J. Aymonino” (CEQUINOR-CONICET) con un equipo Thermo Scientific Nicolet 6700 FTIR, que posee un detector DTGS de KBr, y permite la medida de espectros FTIR en el intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} con una resolución máxima de 0,5 cm^{-1} .

Los puntos de fusión fueron determinados en un equipo Buchi-Tottoli, en capilares de vidrio cerrados. Para las cromatografías en capa delgada se utilizaron cromatofolios de silicagel Merk 60 F254, con indicador de fluorescencia. Para visualizar la corrida cromatográfica en capa delgada se utilizaron como reveladores luz UV (254 nm), cámara de yodo o una solución de H_2SO_4 etanol al 5%v/v o bien utilizando reveladores específicos según se indica. Las cromatografías en columna fueron realizadas utilizando silicagel GraceDavison grade 62, 60 x 200 mesh. Se empleó una relación entre la misma y el producto a purificar de 30 veces el peso, salvo otra indicación. En la variante de cromatografía en columna tipo flash, se empleó N_2 o aire para ejercer sobrepresión y sílica Merck LiChroprep Si 60 (15-25 μm) también con una relación de masa aproximada de 30 veces el peso de crudo.

2.2 Solventes y reactivos

Los productos comerciales cuyo origen se indica a continuación, fueron purificados en los casos indicados empleando técnicas generales de laboratorio.⁹⁹

Acetato de Etilo, Anedra, 99,5% RA,
 Acetonitrilo, Carlo Erba, RPE-ACS.
 Ácido acético glacial, Biopack.
 Ácido perclórico (70%), Merck, 99,9%.
 Alcohol bencílico, Sigma Aldrich, 99,8%.
 Alcohol isopropílico, Merck, pro-análisis.
n-Butanol, Merck, pro-análisis.
 Álcohol t-amílico, Kodak, etiqueta amarilla.
 Aldehído salicílico, Merck.
 Anhídrido acético, Carlo Erba, RPE-ACS.
 Anhídrido ftálico, Fluka, >99%.
 Anhídrido trifluoroacético, Fluka.
 Ciclohexano, Sintorgan.
 Clorhidrato de hidroxilamina.*
 D(+)-Galactosa, Fluka, >99%.
 D(+)-Glucosa, Carlo Erba, RPE-ACS.
 Deuterocloroformo, Aldrich, 99,8% de D, est. con lámina de plata 0,5%
 Diclorometano, RA-ACS, Anedra.
 4-(Dimetilamino)piridina (DMAP), Fluka, >99%.
 Etanol absoluto, Merck.
 Eter etílico, Dorwil, puro.
 Fenol*
 Fósforo rojo amorfo, Fluka.
 FuRfural, Sintorgan, para análisis.
n-Hexano (mezcla de isómeros), RA-ACS, 98,5%, Anedra.
 Hidracina hidratada*
 Hidrobromuro de trifenilfosfina, Sigma-Aldrich, 97%.
 Hidróxido de sodio, Aldrich, 97%.
 Imidazol*
 Metanol, Fluka, absolut.
 m-Hidroxibenzaldehído*
 N-hidroxisuccinimida, Fluka, 98%.
 Nitrato de sodio*
 o-Vainillina, Sigma-Aldrich, 99%.
 Pentóxido de fósforo, Mallinckrodt, AR, 99,5%
 p-Hidroxibenzaldehído*
 p-Metilfenol*

⁹⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. Tercera edición. 1988. Pergamos Press.

* Reactivo disponible en el droguero del laboratorio. Purificado y controlada su pureza por métodos estándar.

p-Nitrofenol, Mallinckrodt, $\geq 99,5$ %.

Sodio en trozos, Riedel de H  en, 99,5%.

Sulfato   cido de tetrabutilamonio, Riedel de H  en, min. 98%.

t-Butóxido de Potasio, Sigma-Aldrich, reagent grade 98%.

Tiofeno-2-carbaldehído, Fluka, purum.

Trifluoruro de boro/eter dietílico, Merck, $\geq 46.5\%$ BF₃.

Trietilamina, Sigma-Aldrich, $\geq 99,5$ %.

Zinc metal en polvo, Biopack.^{100*}

¹⁰⁰ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. Tercera edición. **1988**. Pergamos Press.

* Reactivo disponible en el droguero del laboratorio. Purificado y controlada su pureza por métodos estándar.

2.3 Síntesis de reactivos

En esta sección se describen las reacciones y técnicas empleadas en la preparación de los reactivos utilizados en el trabajo de investigación, en particular de los derivados de azúcares que se emplearon.

2.3.1 Síntesis de *endo*-glicales

Se prepararon derivados de la D-galactosa y D-glucosa con grupos protectores acetilos (Ac) y bencilos (Bn).

2.3.1.1 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicales

*Método A*¹⁰¹

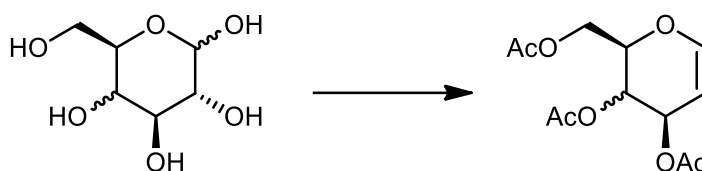


Figura 45. Síntesis de 3,4,6-tri-*O*-acetil glicales: Método A.

En un balón de 500 ml con tres bocas se agregaron 40 ml de anhídrido acético y 0,24 ml de ácido perclórico al 70%. La solución resultante se agitó magnéticamente y se le agregaron lentamente 11 g (0,06 moles) de D-galactosa. Se dejó reaccionar durante una hora controlando que la temperatura no supere los 40 °C. El balón fue colocado en un baño de agua hielo agregándose 3 g de fósforo rojo y desde una ampolla de compensación 6 ml de bromo gota a gota, sin que la reacción supere los 20°C, seguido de 3 ml de agua. Se retiró el baño de agua hielo elevándose la temperatura hasta llegar a 20 °C. Luego de tres horas con agitación magnética se filtró la mezcla de reacción y el sólido fue lavado con 20 ml de ácido acético glacial. La solución obtenida contiene α -acetobromogalactosa.

En un balón de 500 ml con tres bocas equipado con agitador mecánico. Se colocaron 40 g de acetato de sodio, 60 ml de agua y 40 ml de ácido acético glacial. El balón fue colocado en un baño de agua, hielo y sal a -10 °C agregándose 22 g de zinc en polvo y una solución de sulfato de cobre (II) en agua (2 g / 8 ml). Controlando que la temperatura de la solución no supere los 0 °C se agregó lentamente la solución de α -acetobromogalactosa. Luego de tres horas con agitación vigorosa, se filtró en Büchner haciendo vacío con una bomba de membrana. A la solución resultante se le agregó hielo molido y se extrajo con cinco porciones de 50 ml de diclorometano.

¹⁰¹ Rosenthal, A.; Read, D. *Methods in Carbohydrate Chemistry*. 113, 457

Las fases orgánicas fueron reunidas y lavadas cinco veces con 50 ml de agua helada, tres con 50 ml de solución saturada de carbonato de sodio y cinco con 50 ml de agua. Se secó el extracto orgánico con cloruro de calcio y el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido fue destilado en un equipo Kugelrohr obteniendo 7,37 g de un aceite incoloro que destiló entre 120-140°C a 0,1 torr. *Rendimiento: 45%*

Utilizando una metodología idéntica a la descrita anteriormente se preparó 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal obteniéndose 6,88 gr de un sólido que luego de recrystalizado con MeOH/H₂O tiene un punto de fusión de 54-55°C. *Rendimiento: 42 %*

*Método B*¹⁰²

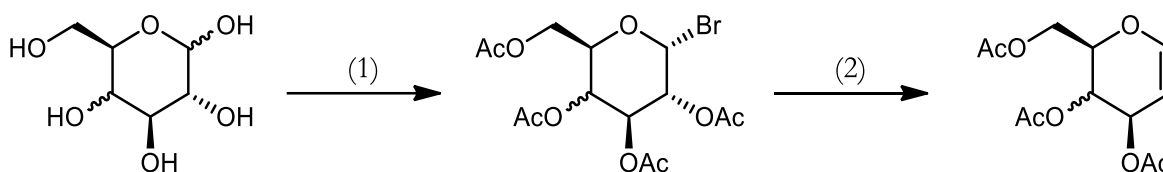


Figura 46. Síntesis de 3,4,6-tri-O-acetil glicales: Método B.

Un balón de 500 ml con tres bocas se equipó con un agitador mecánico, ampolla de compensación y termómetro. El balón fue colocado en un baño de agua, hielo y sal a -10°C ; se le agregaron 40 ml de anhídrido acético y 0,24 ml de ácido perclórico al 60 % gota a gota cuidando que la temperatura de la mezcla de reacción no supere los 5°C . Luego se retiró el baño y se dejó que la solución alcance la temperatura ambiente. Se agregaron, de a pequeñas porciones, 10 g (0,056 moles) de α -D-galactosa controlando que la temperatura de la solución permanezca entre 30 y 40°C . El balón fue colocado en un baño de agua y hielo, se le agregaron 3,1 g de fósforo rojo y 6 ml de bromo gota a gota desde la ampolla de compensación sin que la temperatura de la mezcla de reacción supere los 20°C . Luego se agregaron 4 ml de agua durante media hora. Transcurridas dos horas se diluyó con 100 ml de diclorometano y se filtró a través de un embudo con filtro de vidrio sinterizado. La solución se lavó dos veces con 100 ml de agua helada, cuatro con 100 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se trató con 2 g de sílica gel. Luego de diez minutos se filtró y el solvente fue eliminado en evaporador rotativo a temperatura ambiente. El aceite obtenido se cristalizó tratándolo con una mezcla 2:1 de hexano y éter etílico. Se realizó una posterior recrystalización usando hexano para obtener la 16,8 g de α -acetobromogalactosa. Punto

¹⁰² (a) Furniss, Brian S. *Vogel's textbook of practical organic chemistry*. Pearson Education India, **1989**; (b) Whistler, R. L.; Wolfrom, M. L. (eds), BeMiller, J. N.; Shafizadeh, F. (eds asistentes), *Methods in carbohydrate chemistry*, Primera edición, **1962**, Academic Press New York (Shafizadeh, F, D- Galactal, 409).

de fusión: 84-85 °C. *Rendimiento* 85 %.

Utilizando una metodología idéntica a la descrita anteriormente se preparó α -acetobromoglucosa. Punto de fusión de 87-88°C. *Rendimiento*: 82 %

En un balón de 500 ml equipado con agitador mecánico se preparó una solución de 80 ml de ácido acético, 6 g (0,016 moles) de α -acetobromogalactosa, 5 g de zinc en polvo y una solución de sulfato de cobre (2 g en 8 ml de agua). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante tres horas. Transcurrido ese lapso de tiempo se filtró y el sólido se lavó con 20 ml de agua. La solución acuosa se extrajo cuatro veces con 75 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron tres veces con 100 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y tres veces con 100 ml de agua. Se secó el extracto orgánico con sulfato de magnesio anhidro y el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido fue destilado en un equipo Kugelrohr obteniendo un aceite incoloro que destiló entre 120-140°C a 0,1 torr. *Rendimiento*: 55%

Utilizando una metodología idéntica a la descrita anteriormente se preparó tOAcGlu obteniéndose 2,26 g de un sólido que luego de recrystalizado con MeOH/H₂O tiene un punto de fusión de 54-55°C. *Rendimiento*: 52%

2.3.1.2 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-glicales¹⁰³

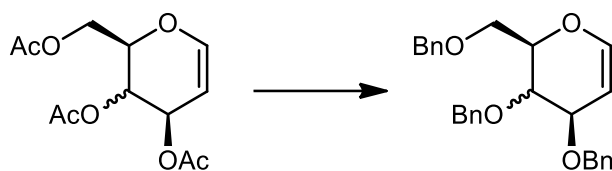


Figura 47. Bencilación de glicales triacetilados

En un balón de 250 ml se preparó una solución de 5,44 g (20 mmoles) de tOAcGal en 40 ml de tolueno. Se agregaron 1 ml de alcohol t-amílico, 0,68 g de sulfato ácido de tetrabutylamonio y una solución de NaOH (16 gr en 16 ml de agua). El balón fue colocado en un baño termostatzado a 40 °C y se agitó magnéticamente. Luego de 5 horas se dio por finalizada la reacción al verificar por CCD la desaparición del reactivo. A la mezcla de reacción se le agregaron 50 ml de ciclohexano y se decanta la fase acuosa. La fase orgánica se lavó tres veces con porciones de 40 ml de agua, secada con sulfato de sodio y el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido se purificó mediante una columna de silicagel y el producto, 5,15 g, eluyó con hexano/acetato de etilo 9:1 que contiene 0,1% de trietilamina. *Rendimiento*: 62%

¹⁰³ Szeje, W.; Fockt, I. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. **1989**, 108, 224.

Utilizando una metodología idéntica a la descrita anteriormente se preparó 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-glucal obteniéndose 5,00 gr. *Rendimiento: 60 %*

2.4 Síntesis de 2-nitroglicales

En este apartado se presentan las técnicas de síntesis de 2-nitroglicales y los reactivos necesarios para ello.

2.4.1 Síntesis de nitrato de tetrabutilamonio (TBAN)¹⁰⁴

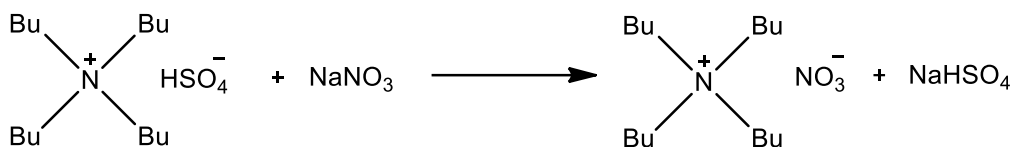


Figura 48. Síntesis de nitrato de tetrabutilamonio.

Se mezclaron las sales de nitrato de sodio (20 mmoles, 1,7 g) y de sulfato ácido de tetrabutilamonio en agua destilada (20 mmoles, 6,7 g). Luego se extrajo la mezcla 3 veces con 20 ml de DCM. Se juntaron las fases orgánicas, se evaporó el solvente y se secó la sal resultante con bomba de vacío. *Rendimiento: 99% (6,0 g).*

2.4.2 Procedimiento general de síntesis de 2-nitroglicales¹⁰⁵

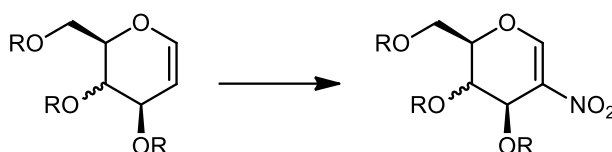


Figura 49. Reacción de nitración de glicales.

En un balón de dos bocas se agregó 0,240 mmol del glicial, 0,30 mmoles de nitrato de tetrabutilamonio y 5,0 ml de DCM secado y destilado previamente. Con vigorosa agitación, a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó gota a gota con jeringa Hamilton 0,30 mmoles de anhídrido trifluoroacético. Luego se dejó la mezcla con agitación magnética a temperatura ambiente hasta desaparición de reactivo, monitoreada por CCD. La solución cambia de color a los pocos minutos a azul y durante el transcurso de la reacción a verde.

Ante la completa desaparición del reactivo, se llevó la mezcla a 0°C y se agregó gota a gota, con jeringa Hamilton, 0,30 mmoles de Et₃N. La solución se tornó amarillenta. Se dejó con agitación magnética por 20 minutos y luego se agregó 10,0 ml de agua-hielo. Se separó la fase orgánica con ampolla de decantación y se extrajo el producto de la fase acuosa con 3 alícuotas de 10,0 ml de DCM. Luego, se reunieron las fases orgánicas y se lavaron con 10,0 ml de agua destilada, seguido

¹⁰⁴ Davies, G. R.; Woodhall, B. J. *J. App. Electrochem.* **1971**, 12, 137.

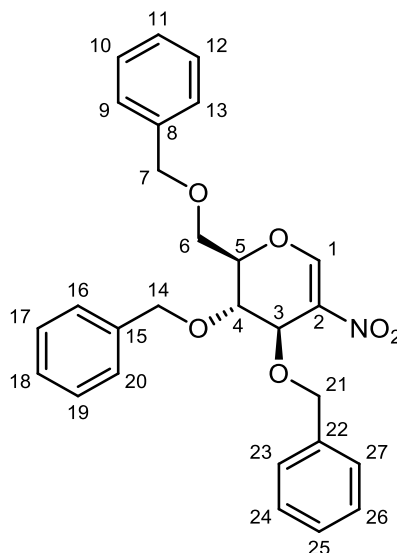
¹⁰⁵ Adaptación de la síntesis presentada en Dharuman, S.; Gupta, P.; Kancharla, P. K.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8442.

por 10,0 ml de una solución al 10% de NaCl y otros 10,0 ml de agua destilada. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evaporó el solvente en evaporador rotativo.

De manera análoga se prepararon los derivados de la D-Glucosa y D-Galactosa tanto con grupos protectores acetilo como bencilos.

Datos analíticos

1. Nombre IUPAC: 3,4,6-tri-*O*-bencil-1,2-dideoxi-2-nitro-D-eritro-hex-1-enopiranososa



Acrónimo: **T_OBnGluNO₂**

Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (9:1)

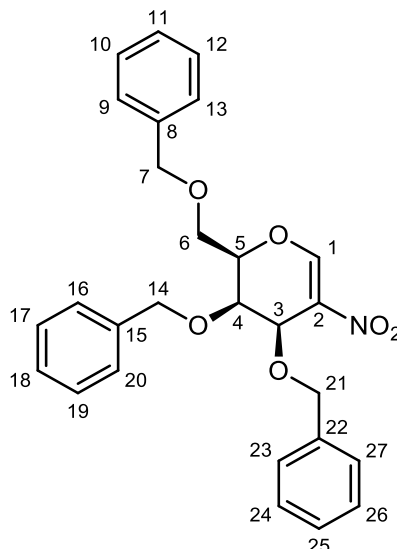
Rendimiento: 70%

R_f: 0,3

Características físicas: líquido viscoso amarillento.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 154,62 (C1); 137,53 (C aromático); 137,42 (C aromático); 136,93 (C aromático); 130,79 (C2); 128,80; 128,63; 128,42; 128,31; 128,24; 128,07; 127,96; 127,88 (C aromáticos); 78,55 (C5); 73,56 (CH₂-Bn); 73,14 (CH₂-Bn); 71,90 (CH₂-Bn); 71,29 (C3); 67,88 (C4); 67,58 (C6).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,21 (s, H del C1, 1H); 7,33 – 7,23 (m, Hs de C aromáticos, 15H); 4,73 – 4,65 (m, H de C5, 1H); 4,57 (d, H de C4, *J* = 11,3 Hz, 2H); 4,52 – 4,41 (m, Hs de CH₂-Bn, 6H); 3,87 (dd, H de C3, *J* = 2,0 Hz, 1H); 3,73 (dd, H de C6, *J* = 10,6, 7,7 Hz, 1H); 3,60 (dd, H de C6, *J* = 10,7, 5,4 Hz, 1H).

2. Nombre IUPAC: 3,4,6-tri-*O*-bencil-1,2-dideoxi-2-nitro-*D*-treo-hex-1-enopiranososaAcrónimo: **T***O*BnGalNO₂****

Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (9:1)

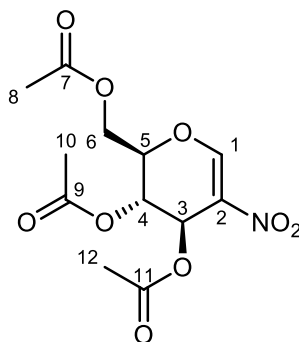
Rendimiento: 71%

R_f: 0,3

Características físicas: líquido viscoso amarillento.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 153,92 (C1); 137,3 (C aromático); 137,2 (C aromático); 136,83 (C aromático); 130,69 (C2); 128,80, 128,63, 128,42, 128,31, 128,24, 128,07, 127,96, 127,88 (C aromáticos); 78,25 (C5); 73,66 (CH₂-Bn); 73,4 (CH₂-Bn); 71,70 (CH₂-Bn); 71,03 (C3), 67,78 (C4); 66,58 (C6).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,18 (s, H del C1, 1H); 7,40 – 7,33 (m, Hs de C aromáticos, 15H); 4,71 – 5,01 (m, H de C5, 1H); 4,77 (d, H de C4, *J* = 11,3 Hz, 2H); 4,60 – 4,51 (m, Hs de CH₂-Bn, 6H); 3,91 (dd, H de C3, *J* = 2,0 Hz, 1H); 3,70 (dd, H de C6, *J* = 10,7, 7,7 Hz, 1H); 3,60 (dd, H de C6, *J* = 10,7, 5,4 Hz, 1H).

3. Nombre IUPAC: 3,4,6-tri-*O*-acetil-1,2-dideoxi-2-nitro-*D*-eritro-hex-1-enopiranososaAcrónimo: **t***O*AcGluNO₂****

Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (7:3)

Rendimiento: 78%

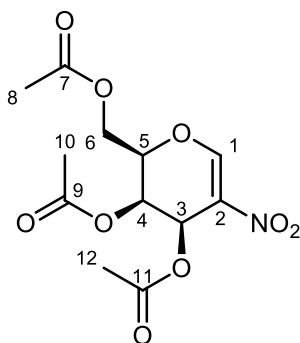
R_f: 0,4

Características físicas: líquido viscoso amarillento.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170-169 (C=O); 155,2 (C1); 126,4 (C2); 75,2 (C5); 64,6 (C3); 61,5 (C4); 60,5 (C6); 21,0 (CH₃); 20,9 (CH₃); 20,8 (CH₃).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,22 (s, H del C1, 1H); 5,79 (m, H del C5, 1H); 5,20 (t, H de C4, 1H, *J*=2 Hz); 4,69–4,77 (m, H de C3, 1H); 4,36 (dd, H de C6, 1H, *J*=11 Hz); 4,10 (dd, H de C6, 1H, *J*=11 Hz); 2,15 (s, Hs de CH₃, 6H); 2,09 (s, H de CH₃, 3H).

4. Nombre IUPAC: **3,4,6-tri-*O*-acetil-1,2-dideoxi-2-nitro-*D*-treo-hex-1-enopiranos**



Acrónimo: **tOAcGalNO₂**

Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (7:3)

Rendimiento: 75%

R_f: 0,4

Características físicas: líquido viscoso incoloro.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170-167 (C=O); 154,9 (C1); 128,4 (C2); 76,2 (C5); 63,6 (C3); 61,6 (C4); 60,9 (C6); 21,0 (CH₃); 20,7 (CH₃); 20,4 (CH₃).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,19 (s, H del C1, 1H); 5,78 (m, H del C5, 1H); 5,07 (t, H de C4, 1H, *J*=2 Hz); 4,67–4,77 (m, H de C3, 1H); 4,46 (dd, H de C6, 1H, *J*=11 Hz); 4,16 (dd, H de C6, 1H, *J*=11 Hz); 2,15 (s, Hs de CH₃, 6H); 2,09 (s, H de CH₃, 3H).

2.5 Reacciones de adición de alcoholes a 2-nitroglicales

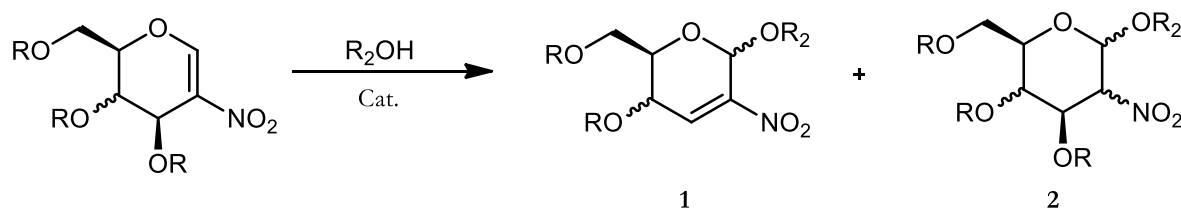


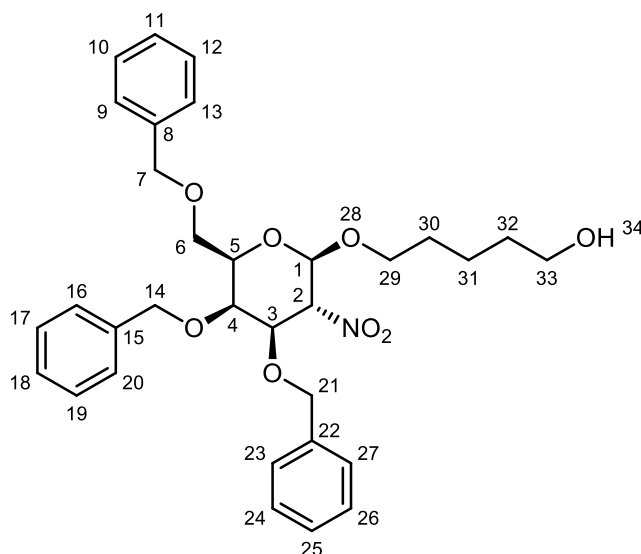
Figura 50. Esquema del ataque nucleofílico sobre 2-nitroglicales

En un tubo de reacción de 10,0 ml se disolvieron 0,2 mmoles del 2-nitroglicol y 0,2 mmol del diol en 2,0 ml de DCM. Luego, se agregó un 10% equivalente de catalizador. Se dejó con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno hasta desaparición de reactivo de partida, controlado por CCD. Para aislar los productos se agregó 5,0 ml de agua y hielo y se extrajo la fase acuosa 3 veces con DCM. Las fases orgánicas se juntaron y se lavaron con 5,0 ml de una solución de bicarbonato de sodio al 5%, seguido por 5,0 ml de agua destilada. Se secó la muestra con sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó en evaporador rotativo. Los productos fueron purificados por cromatografía en columna.

Tabla 2. Adición de dioles a 2-nitroglicales.

	2-Nitroglicol	Nucleófilo	Catalizador	Tiempo (h)	Producto mayoritario	Rend. (%) ^a	$\alpha:\beta$
1	T OBnGalNO₂		DMAP	2	2	68	1:8
2			NaH	3	2	85	8:1
3			DMAP	3,5	2	71	β^b
4			NaH	3	2	86	8:1 ^b
5			DMAP	2,5	2	62	2:8 ^b
6			NaH	4	2	78	8:2 ^b
7	T OAcGalNO₂ ^b		<i>t</i> BuOK	Descomposición de sustrato			
8			NaH	2,5	1	60	8:2
9			DMAP	1	1	75	α
10			Et ₃ N	2,5	2	20:40 ^c	β
11			NaH	1,5	1	56	α
12			DMAP	2	1	62	8:1

^a Rendimiento de productos aislados. ^b Los datos analíticos de los productos obtenidos sintetizados a partir del sustrato se analizarán en la sección Discusión de Resultados. ^c Rendimientos de los productos 1:2.

Datos analíticos**1. Nombre IUPAC: 1-*O*-(1,5-pentanodiol)-3,4,6-tri-*O*-bencil-2-deoxi-2-nitro- β -D-galactopiranososa**

Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (7:3)

Rendimiento: 68%

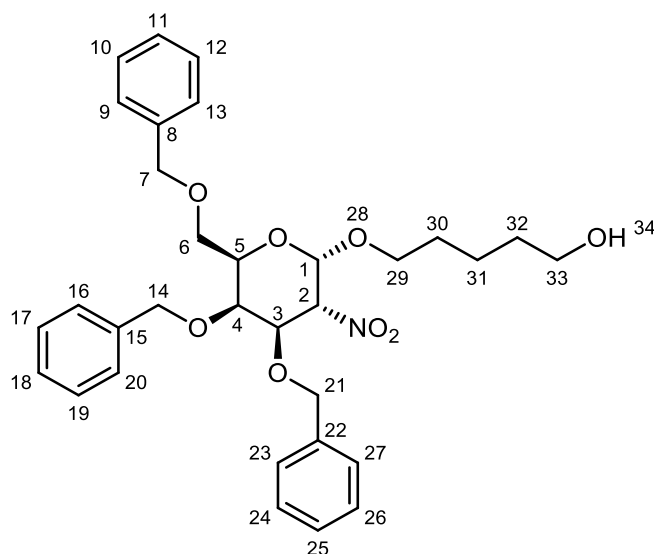
R_f: 0,5

Características físicas: líquido viscoso incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,39 – 7,19 (m, Hs de C aromáticos, 15H); 4,88 – 4,83 (m, H de C2, 1H); 4,72 (d, H de C1, J = 8,0 Hz, 1H); 4,57 (dd, Hs de CH₂-Bn, J = 27,3, 11,5 Hz, 2H); 4,51 – 4,39 (m, Hs de CH₂-Bn, 4H); 4,05 (dd, H de C4, J = 10,6, 2,7 Hz, 1H); 3,99 (d, H de C5, J = 2,8 Hz, 1H); 3,85 (dt, H de C6, J = 9,6, 6,3 Hz, 1H); 3,69 – 3,53 (m, H de C3 y Hs de CH₂ 29 y 33 de ROH, 5H); 3,44 (dt, H de C6, J = 9,5, 6,6 Hz, 1H); 1,61 – 1,46 (m, Hs de CH₂ de ROH, 4H); 1,38 – 1,29 (m, Hs de CH₂ de ROH, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 137,85, 137,61, 136,61 (C8, C15, C22); 128,6-127,5 (C aromáticos); 100,28 (C1); 87,56 (C2); 79,52 (C4); 74,80 (C3); 73,88 (C5); 73,65 (CH₂-Bn); 72,32 (CH₂-Bn); 71,49 (CH₂-Bn); 70,09 (C6); 68,06 (CH₂-ROH); 62,73 (CH₂-ROH); 32,27 (CH₂-ROH); 28,91 (CH₂-ROH); 21,92 (CH₂-ROH).

2. Nombre IUPAC: 1-*O*-(1,5-pentanodiol)-3,4,6-tri-*O*-bencil-2-deoxi-2-nitro- α -D-glucopiranososa



Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (7:3)

Rendimiento: 85%

R_f: 0,5

Características físicas: líquido viscoso amarillento

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,33 – 7,11 (m, Hs de C aromáticos, 15H); 5,20 (d, H de C1, *J* = 4,12 Hz, 1H); 4,94 – 4,86 (dd, H de C2, *J* = 4,12, 10,5 Hz, 1H); 4,76 (d, H de C5, *J* = 11,3 Hz, 1H); 4,66 (t, Hs de CH₂-Bn, *J* = 3,5 Hz, 2H); 4,53 – 4,46 (m, Hs de CH₂-Bn, 2H); 4,40 (d, Hs de CH₂-Bn, *J* = 3,3 Hz, 2H); 3,98 – 3,90 (m, H de C3 y H de C4, 2H); 3,65 – 3,54 (m, H de C6, 2H); 3,54 – 3,41 (m, Hs de CH₂-ROH, 4H); 1,56 – 1,37 (m, Hs de CH₂-ROH, 4H); 1,38 – 1,22 (m, Hs de CH₂-ROH, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 137,97, 137,67, 137,37 (C22, C15, C8); 129-127,8 (C aromáticos); 96,33 (C1); 84,40 (C2); 75,24 (C5); 75,09 (CH₂-Bn); 73,64 (CH₂-Bn); 73,21 (CH₂-Bn); 73,09 (C4); 69,72 (C6); 68,60 (C3); 68,52 (CH₂-ROH); 62,65 (CH₂-ROH); 32,18 (CH₂-ROH); 28,74 (CH₂-ROH); 22,06 (CH₂-ROH).

2.6 Reacciones de adición utilizando espinelas de cobre y hierro

Las reacciones de adición empleando catalizadores heterogéneos de cobre y hierro se describen a continuación, también la técnica realizada para preparar las espinelas.

2.6.1 Síntesis de CuFe_2O_4

Las espinelas fueron preparadas por un método de coprecipitación a temperaturas reducidas. Una cantidad conocida de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y 2 equivalentes de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ fueron disueltos en agua destilada. Luego, se agregó la mezcla a una solución 4M de NaOH. La mezcla se llevó a 90°C por dos horas. El sólido se filtró, se lavó con agua destilada y se secó en vacío a 80°C por 12 horas. Luego se llevó a 700°C en mufla por 2 horas. *Rendimiento: 90%.*

2.6.2 Adición de alcoholes

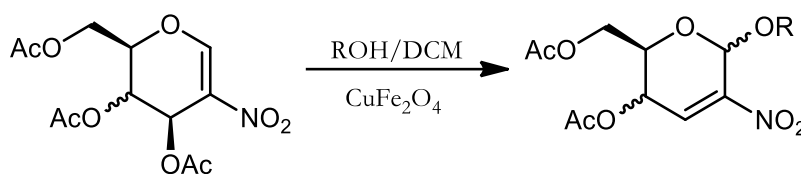


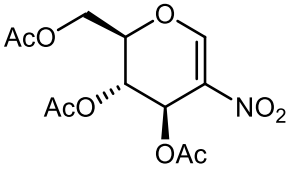
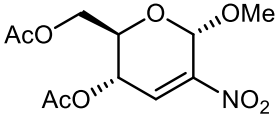
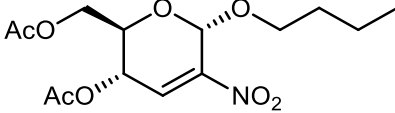
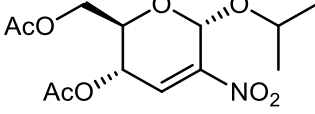
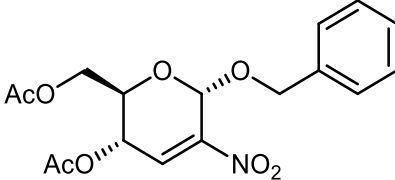
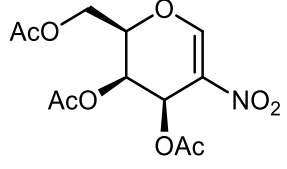
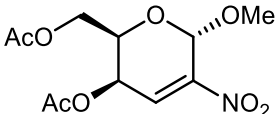
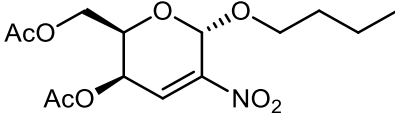
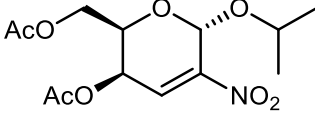
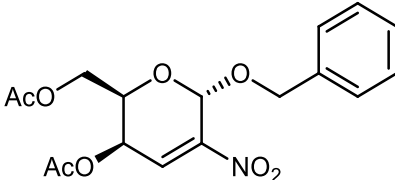
Figura 51. Esquema de adición de alcoholes a 2-nitroglicales.

Procedimiento general

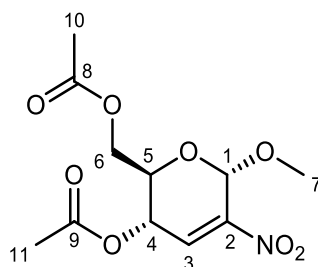
En un balón de 10 ml se disolvieron 0,317 mmol de 2-nitroglicol (100 mg) y 1,2 equivalentes del alcohol en 2,0 ml de DCM. Luego, se agregó un 5% equivalente molar (5 mg) de CuFe_2O_4 . La mezcla se agitó mecánicamente a temperatura ambiente hasta desaparición de reactivo, controlado por CCD. Finalizada la reacción, se utilizó un imán para separar el catalizador de la mezcla de reacción. Se lavó la mezcla con 5,0 ml de agua destilada, seguido por 5,0 ml de una solución de bicarbonato de sodio al 5%. Se secó la muestra con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el solvente en evaporador rotativo. Finalmente, se secó el producto utilizando una bomba de vacío hasta peso constante.

El catalizador se lavó con 5 ml de diclorometano 2 veces. Luego, se filtró y se secó en vacío para ser reutilizado.

Tabla 3. Adición de alcoholes a 2-nitroglicales utilizando un catalizador heterogéneo.

	Glicol	Alcohol	Producto	Rend. (%) ^a
1		MeOH		70
2		<i>n</i> BuOH		75
3		<i>i</i> PrOH		64
4		BnOH		60
5		MeOH		77
6		<i>n</i> BuOH		73
7		<i>i</i> PrOH		65
8		BnOH		60

^a Rendimientos de productos aislados

Datos analíticos1. Nombre IUPAC: Metil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi-2-nitro- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido

Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (7:3)

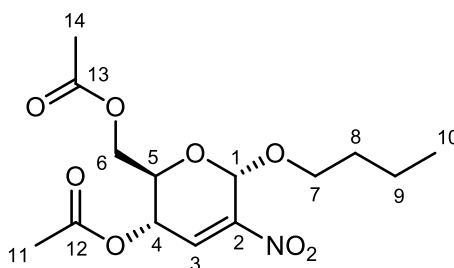
Rendimiento: 70%

R_f: 0,5

Características físicas: líquido viscoso incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,17 (d, H de C3, *J* = 2,1 Hz, 1H); 5,57-5,55 (m, H de C5, 1H); 5,46 (s, H de C1, 1H); 4,28-4,18 (m, Hs de C6 y C4, 3H); 3,54 (s, Hs de C7, 3H); 2,13 (s, Hs de CH₃, 3H); 2,09 (s, Hs de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170,6 (C=O); 169,8 (C=O); 132,7 (C3); 128,1 (C2); 93,4 (C1); 66,3 (C5); 64,4 (C4); 62,03 (C6); 57,08 (C7); 20,79 (CH₃); 20,65 (CH₃).

2. Nombre IUPAC: Butil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi-2-nitro- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido

Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (8:2)

Rendimiento: 75%

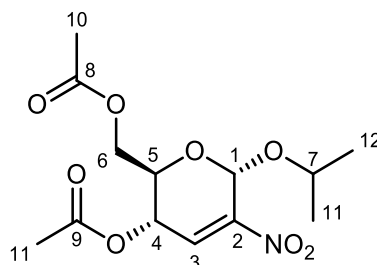
R_f: 0,5

Características físicas: líquido viscoso incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,17 (d, H de C3, *J* = 2,1 Hz, 1H); 5,59-5,55 (m, H de C4, 1H); 5,41 (s, H de C1, 1H); 4,28-4,11 (m, Hs de C5 y C6, 3H); 3,54 (s, Hs de CH₂-ROH, 2H); 2,12 (s, Hs de CH₃, 3H); 2,09 (s, Hs de CH₃, 3H); 1,87 (m, Hs de CH₂-ROH, 4H); 1,80 (m, Hs de CH₃-ROH, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 170,6 (C=O); 169,8 (C=O); 149,7 (C2); 128,1 (C3); 98,4 (C1); 66,3 (C5); 65,71 ($\text{CH}_2\text{-ROH}$); 64,4 (C4); 62,03 (C6); 33,08 ($\text{CH}_2\text{-ROH}$); 20,79 (CH_3); 20,65 (CH_3); 19,32 ($\text{CH}_2\text{-ROH}$); 18,11 (CH_3).

3. **Nombre IUPAC:** *iso*-Propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi-2-nitro- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido



Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (7:3)

Rendimiento: 64%

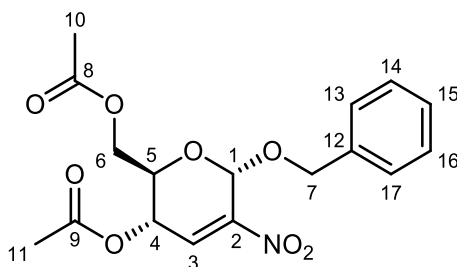
R_f: 0,6

Características físicas: líquido viscoso amarillento.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,17 (d, H de C3, $J = 2,1$ Hz, 1H); 5,59-5,55 (m, H de C4, 1H); 5,41 (s, H de C1, 1H); 4,20-4,11 (m, Hs de C5 y C6, 3H); 3,80 (m, Hs de CH-ROH , 1H); 2,17 (s, Hs de CH_3 , 3H); 2,12 (s, Hs de CH_3 , 3H); 1,89 (s, Hs de $\text{CH}_3\text{-ROH}$, 3H); 1,85 (s, Hs de $\text{CH}_3\text{-ROH}$, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 170,4 (C=O); 169,9 (C=O); 146,1 (C2); 131,1 (C3); 97,4 (C1); 73,5 (C7); 70,3 (C5); 62,4 (C4); 62,03 (C6); 20,79 (CH_3); 20,65 (CH_3); 19,32 (CH_3); 18,11 (CH_3).

4. **Nombre IUPAC:** Bencil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi-2-nitro- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido



Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (7:3)

Rendimiento: 64%

R_f: 0,6

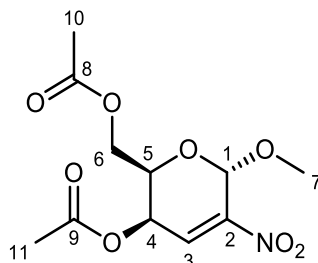
Características físicas: líquido viscoso amarillento.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,36-7,33 (m, Hs de C aromáticos, 5H); 7,19 (d, $J = 2,1$ Hz, H de C3, 1H); 5,70 (s, H de C1, 1H); 5,58 (d, H de C5, $J = 9,4$ Hz, 1H); 4,83 (d, H de C7, $J = 11,3$ Hz, 1H); 4,75

(d, H de C7, $J = 11,3$ Hz, 1H); 4,28-4,16 (m, Hs de C6 y C4 3H); 2,12 (s, Hs de CH₃, 3H); 2,10 (s, Hs de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170,6 (C=O); 169,8 (C=O); 148,1 (C2); 136,4 (C3); 132,9-128,4 (C aromáticos); 91,9 (C1); 71,9 (C5); 66,5 (C4); 64,4 (C7); 61,9 (C6); 20,8 (CH₃); 20,7 (CH₃).

5. Nombre IUPAC: Metil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi-2-nitro- α -D-treo-hex-2-enopiranosido



Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (8:2)

Rendimiento: 77%

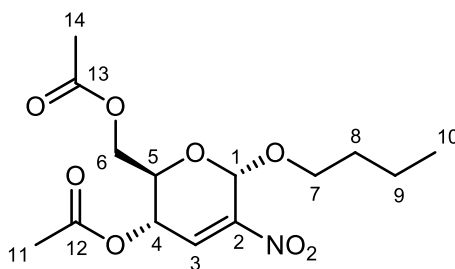
R_f: 0,6

Características físicas: líquido viscoso amarillento.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,23 (d, H de C3, $J = 2,1$ Hz, 1H); 5,54 (s, H de C1, 1H); 5,38 (dd, H de C1, $J=3,0, 5,8$ Hz, 1H); 4,38-4,36 (m, H de C4, 1H); 4,27-4,25 (m, H de C6, 2H); 3,54 (s, Hs de C7, 3H); 2,13 (s, Hs de CH₃, 3H); 2,09 (s, Hs de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170,5 (C=O); 169,8 (C=O); 150,4 (C2); 127,8 (C3); 92,9 (C1); 66,2 (C5); 62,4 (C4); 61,80 (C6); 56,6 (C7); 20,8 (CH₃); 20,5 (CH₃).

6. Nombre IUPAC: Butil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi-2-nitro- α -D-treo-hex-2-enopiranosido



Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (8:2)

Rendimiento: 73%

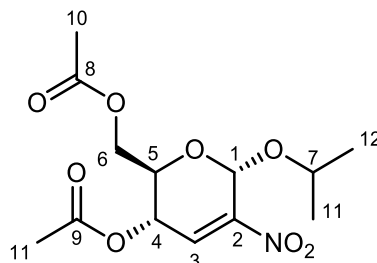
R_f: 0,5

Características físicas: líquido viscoso incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,17 (d, H de C3, $J = 2,1$ Hz, 1H); 5,59-5,55 (m, H de C4, 1H); 5,41 (s, H de C1, 1H); 4,28-4,11 (m, Hs de C5 y C6, 3H); 3,54 (s, Hs de CH₂-ROH, 2H); 2,12 (s, Hs de CH₃, 3H); 2,09 (s, Hs de CH₃, 3H); 1,87 (m, Hs de CH₂-ROH, 4H); 1,80 (m, Hs de CH₃-ROH, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 170,6 (C=O); 169,8 (C=O); 149,7 (C2); 128,1 (C3); 98,4 (C1); 66,3 (C5); 65,71 ($\text{CH}_2\text{-ROH}$); 64,4 (C4); 62,03 (C6); 33,08 ($\text{CH}_2\text{-ROH}$); 20,79 (CH_3); 20,65 (CH_3), 19,32 ($\text{CH}_2\text{-ROH}$); 18,11 (CH_3).

7. Nombre IUPAC: ***iso*-Propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi-2-nitro- α -D-treo-hex-2-enopiranosido**



Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (7:3)

Rendimiento: 65%

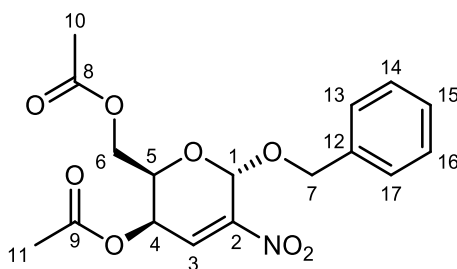
R_f: 0,6

Características físicas: líquido viscoso amarillento.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,17 (d, H de C3, $J = 2,1$ Hz, 1H); 5,59-5,55 (m, H de C4, 1H); 5,41 (s, H de C1, 1H); 4,20-4,11 (m, Hs de C5 y C6, 3H); 3,80 (m, Hs de CH-ROH , 1H); 2,17 (s, Hs de CH_3 , 3H); 2,12 (s, Hs de CH_3 , 3H); 1,89 (s, Hs de $\text{CH}_3\text{-ROH}$, 3H); 1,85 (s, Hs de $\text{CH}_3\text{-ROH}$, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 170,4 (C=O); 169,9 (C=O); 146,1 (C2); 131,1 (C3); 97,4 (C1); 73,5 (C7); 70,3 (C5); 62,4 (C4); 62,03 (C6); 20,79 (CH_3); 20,65 (CH_3), 19,32 (CH_3); 18,11 (CH_3).

8. Nombre IUPAC: **Bencil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi-2-nitro- α -D-treo-hex-2-enopiranosido**



Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (7:3)

Rendimiento: 60%

R_f: 0,6

Características físicas: líquido viscoso amarillento.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,38-7,31 (m, Hs de C aromáticos, 5H); 7,28 (d, $J = 5,7$ Hz, H de C3, 1H); 5,77 (s, H de C1, 1H); 5,38 (d, H de C4, $J = 2,8, 5,7$ Hz, 1H); 4,83 (d, H de C7, $J = 11,3$ Hz, 1H); 4,75 (d, H de C7, $J = 11,3$ Hz, 1H); 4,48-4,45 (m, H de C5, 1H); 4,29-4,20 (m, Hs de C6, 2H); 2,12

(s, Hs de CH₃, 3H); 2,09 (s, Hs de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170,4 (C=O); 169,7 (C=O); 150,3 (C2); 136,1 (C3); 128,5-127,9 (C aromáticos); 91,2 (C1); 71,3 (C5); 66,3 (C4); 62,4 (C7); 61,7 (C6); 20,8 (CH₃); 20,7 (CH₃).

2.7 Reacciones de adición de fenoles y tiofenol

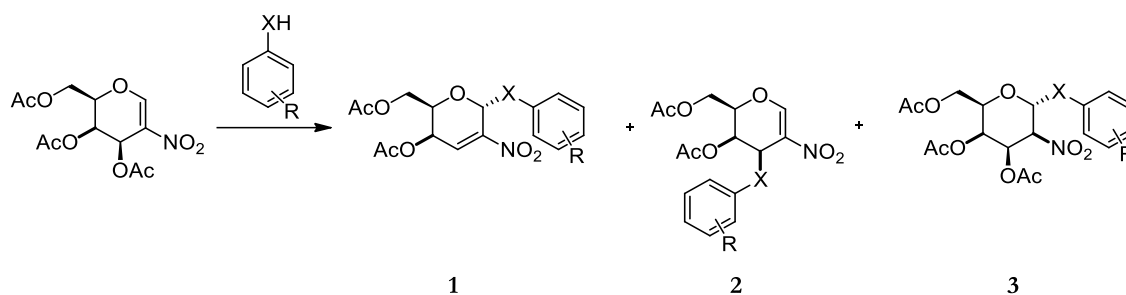


Figura 52. Adición de fenoles a 2-nitroglicales. ($X=O,S$, $R=H, OMe, NO_2$)

A una solución de 2-nitroglicol (0,315 mmol) en DCM seco (2,0 ml) se añadió el fenol (0,347 mmol) y 0,031 mmol de DMAP. La solución se dejó con agitación magnética bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente hasta desaparición de reactivo controlado por CCD. Luego, se traspasó la mezcla a una ampolla de decantación y se agregaron 10,0 ml de diclorometano. Se lavó la mezcla con 5,0 ml de agua destilada, seguido por 5,0 ml de una solución de bicarbonato de sodio al 5% y otros 5,0 ml de agua. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el solvente en evaporador rotativo. Los productos obtenidos fueron purificados mediante una columna cromatográfica flash.

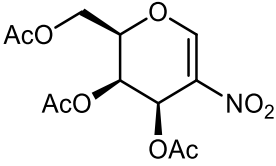
De la misma manera se realizó la adición del tiofenol a 2-nitroglicales.

Tabla 4. Adición de fenoles a 2-nitroglicales.

	2-Nitroglicol	Nucleófilo	Tiempo (h) ^a	Productos obtenidos ^b		
				1	2	3
1			1,5	+	+	-
2			2	++	++	-
3			1,5	+	++	-
4			2,5	+	+	-
5			1	+	+++	-

^a Tiempo de desaparición de reactivo de partida controlado por CCD. ^b Los datos analíticos de los productos obtenidos se analizarán en la

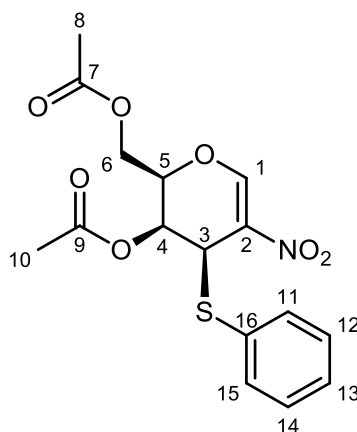
sección Discusión de Resultados.

	2-Nitroglicolal	Nucleófilo	Tiempo (h) ^a	Productos obtenidos ^b		
				1	2	3
6		HO-C ₆ H ₅	2	++	+	-
7		HO-C ₆ H ₄ -OMe	2	+	+	-
8		HS-C ₆ H ₅	3	-	+	-

^a Tiempo de desaparición de reactivo de partida controlado por CCD. ^b Los datos analíticos de los productos obtenidos se analizarán en la sección Discusión de Resultados.

Datos analíticos:

Nombre IUPAC: **Acetato de ((2R, 3S, 4R)-3-acetoxi-5-nitro-4-(tiofenil)-3-4-dihidro-2H-pirano-2-il) metilo**



Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (8:2)

Rendimiento: 86%

R_f: 0,55

Características físicas: líquido viscoso transparente.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,23 (s, H de C1, 1H); 7,60-7,57 (m, Hs de C aromáticos, 2H); 7,38-7,31 (m, Hs de C aromáticos, 3H); 5,23 (d, H de C5, J = 1,2 Hz, 1H); 4,77-4,74 (m, H de C4, 1H); 4,39 (s, H de C3, 1H); 4,34-4,27 (m, Hs de C6, 2H); 2,11; 2,01 (s, Hs de CH₃ 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170,4 (C=O); 169,5 (C=O); 154,4 (C1); 133,0-129,0 (Ar-C), 72,9 (C5); 69,1 (C4); 66,9 (C3); 61,9 (C6); 23,2 (CH₃); 20,7 (CH₃).

2.8 Reacciones de adición de heterociclos

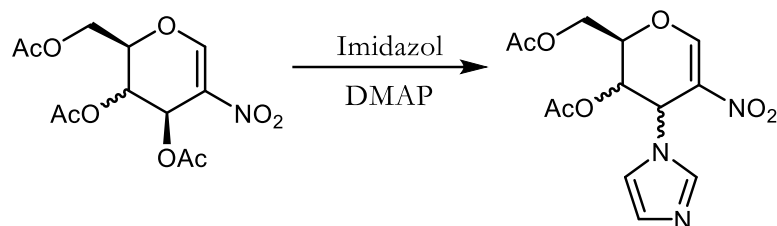
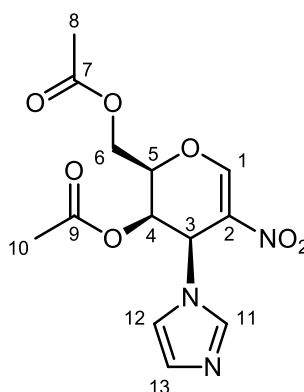


Figura 53. Adición de imidazol a 2-nitroglicales.

A una solución de 2-nitroglicol (0,315 mmol) en DCM seco (2,0 ml) se añadió el imidazol (0,347 mmol) y 0,031 mmol de DMAP. La solución se dejó con agitación magnética bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente hasta desaparición de reactivo controlado por CCD. Luego, se traspasó la mezcla a una ampolla de decantación y se agregaron 10,0 ml de diclorometano. Se lavó la mezcla con 5,0 ml de agua destilada, seguido por 5,0 ml de una solución de cloruro de sodio al 10% y otros 5,0 ml de agua. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el solvente en evaporador rotativo.

Datos analíticos

1. Nombre IUPAC: Acetato de ((2R, 3S, 4R)-3-acetoxi-5-nitro-4-(imidazol)-3-4-dihidro-2H-pirano-2-il) metilo



Acrónimo: **DOAcGalNO₂-3Idz**

Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (1:1)

Rendimiento: 60%

R_f: 0,6

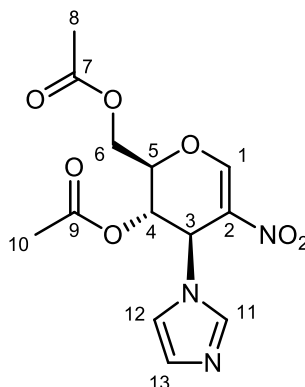
Características físicas: líquido viscoso amarillento.

RMN ¹H (CCl₃D): δ 7,64 (s, H de C1, 1H); 7,12 (s, H de C11, 1H); 7,05 (d, H de C12, J = 1,4 Hz, 1H); 7,02 (d, H de C13, J = 1,4 Hz, 1H); 5,60 (t, H de C5, J = 5,2 Hz, 1H); 5,26 – 5,22 (m, H de C3, 1H); 4,86 (dd, H de C4, J = 14,3, 4,3 Hz, 1H); 4,31 (dd, H de C6, J = 12,4, 4,1 Hz, 1H); 4,21

(dd, H de C6, $J = 11,8, 5,9$ Hz, 1H); 2,12 (s, CH₃, 3H); 2,09 (s, CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CCl₃D): δ 170,36 (C=O); 169,31 (C=O); 137,64 (C1); 134,42 (C2); 130,42 (C11); 117,88, 116,60 (C12 y C13); 75,44 (C5); 69,13 (C4); 68,65 (C6); 55,13 (C3); 20,57 (CH₃); 20,30 (CH₃).

2. Nombre IUPAC: **Acetato de ((2R, 3R, 4R)-3-acetoxi-5-nitro-4-(imidazol)-3-4-dihidro-2H-pirano-2-il) metilo**



Acrónimo: **DOAcGluNO₂-3Idz**

Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (1:1)

Rendimiento: 48%

R_f: 0,55

Características físicas: líquido viscoso amarillento.

RMN ¹H (CCl₃D): δ 7,58 (s, H de C1, 1H); 7,02 (s, H de C11, 1H); 6,98 (d, H de C12, $J = 1,4$ Hz, 1H); 6,92 (d, H de C13, $J = 1,4$ Hz, 1H); 5,45 (t, H de C5, $J = 5,2$ Hz, 1H); 5,31 – 5,22 (m, H de C3, 1H); 4,84 (dd, H de C4, $J = 14,3, 4,3$ Hz, 1H); 4,11 (dd, H de C6, $J = 12,4, 4,1$ Hz, 1H); 4,02 (dd, H de C6, $J = 11,8, 5,9$ Hz, 1H); 2,01 (s, CH₃, 3H); 19,99 (s, CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CCl₃D): δ 170,01 (C=O); 169,21 (C=O); 136,24 (C1); 132,42 (C2); 129,98 (C11); 116,88, 116,40 (C12 y C13); 76,54 (C5); 69,23 (C4); 68,67 (C6); 56,13 (C3); 20,57 (CH₃); 19,96 (CH₃).

2.9 Reacciones de adición de *N*-hidroxisuccinimida y ftalimida

Aquí se presentan las reacciones de síntesis de adición de NHS y NHF tanto a 2-nitroglicales como a D-glicales acetilados. Asimismo, se describe la técnica de preparación y purificación de la NHF empleada.

2.9.1 Síntesis de *N*-hidroxi-ftalimida¹⁰⁶

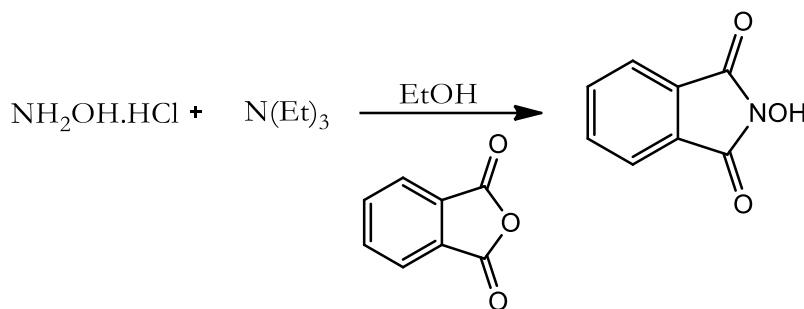


Figura 54. Síntesis de *N*-hidroxi-ftalimida.

Se disolvieron el clorhidrato de hidroxilamina (1,4 g, 20 mmoles) y la trietilamina (2,7 ml, 20 mmoles) en 125 ml de etanol absoluto. Luego de agitar la solución magnéticamente por diez minutos, se agregó el anhídrido ftálico (3,0 g, 20 mmoles). La mezcla se dejó a reflujo con agitación por 12 horas. La solución se concentró a 10 ml en evaporador rotativo y el aceite amarillento resultante se vertió sobre 100 ml de agua destilada. El sólido blanco precipitado se filtró con Büchner y se secó con bomba de vacío hasta peso constante. *Rendimiento: 50% (1,6 g). Sólido blanco. P_f: 230-231°C.*

2.9.2 Reacciones de adición de NHS y NHF a 2-nitroglicales

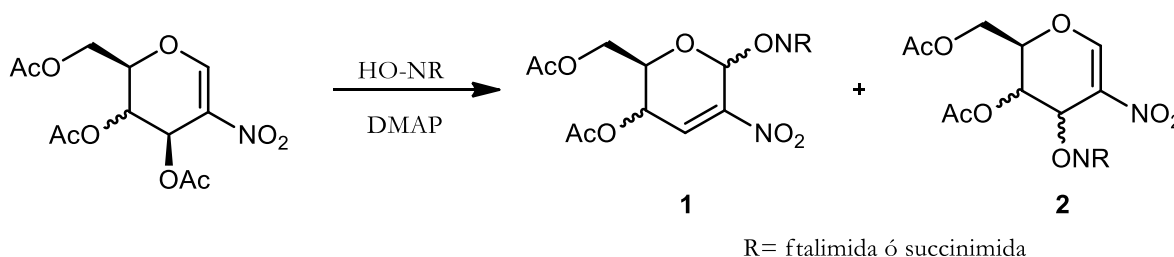


Figura 55. Esquema de adición de NHS y NHF a 2-nitroglicales.

A una solución de 2-nitroglicál (0,315 mmol) en DCM seco (2,0 ml) se añadió el NHS ó NHF (0,347 mmol) y 0,031 mmol de DMAP. La solución se dejó con agitación magnética bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente hasta desaparición de reactivo controlado por CCD. Luego,

¹⁰⁶ Adaptación de Wentzel, B. B.; Donners, M. P. J.; Alsters, P. L.; Feiters, M. C.; Nolte, R. J. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 56, 7797.

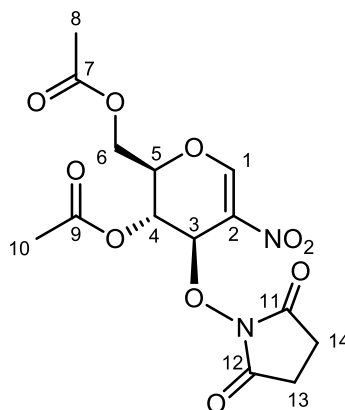
se traspasó la mezcla a una ampolla de decantación y se agregaron 10,0 ml de diclorometano. Se lavó la mezcla con 5,0 ml de agua destilada, seguido por 5,0 ml de una solución de cloruro de sodio al 10% y otros 5,0 ml de agua. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el solvente en evaporador rotativo.

Tabla 5. Adición de NHS y NHF a 2-nitroglicales.

	Sustrato	Reactivo	Tiempo (hs)	Producto mayoritario	Rend. (%)
1	<i>t</i> OAcGlu-NO ₂	NHS	3,5	1	30
2		NHF	4	2	27
3	<i>t</i> OAcGal-NO ₂	NHS	3,5	1	30
4		NHF	3	1	35

Datos analíticos

1. Nombre IUPAC: **3-*O*-succinimidil-4,6-*O*-acetil-1,2-dideoxi-2-nitro-*D*-eritro-hex-1-enopiranos**



Purificado por cromatografía en columna (Hexano-Acetato de etilo 7:3)

Rendimiento: 30%

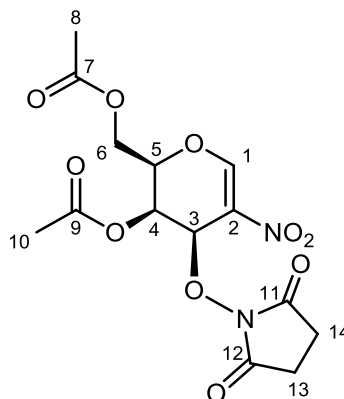
R_f: 0,3

Características físicas: líquido viscoso amarillento

RMN ¹H (CCl₃D): δ 8,19 (s, H de C1, 1H); 5,22 (dd, H de C4, *J* = 2,9, 1,4 Hz, 1H); 4,67 (d, H de C3, *J* = 2,8 Hz, 1H); 4,40 – 4,39 (m, H de C5, 1H); 4,28 (dd, Hs de C6, *J* = 6,3, 1,5 Hz, 2H); 2,99 – 2,88 (m, Hs de C13 y C14, 4H); 2,10 (s, H de CH₃, 3H); 2,08 (s, H de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CCl₃D): δ 170,26 (C=O); 169,22 (C=O); 169,11 (C=O); 165,68 (C=O); 154,94 (C1); 132,54 (C2); 74,12 (C4); 66,92 (C4); 61,49 (C6); 60,59 (C3); 25,56 (C13 y C14); 20,02 (CH₃); 17,53 (CH₃).

3. Nombre IUPAC: **3-*O*-succinimidil-4,6-*O*-acetil-1,2-dideoxi-2-nitro-*D*-treo-hex-1-enopiranos**



Purificado por cromatografía en columna (Hexano-acetato de etilo 7:3)

Rendimiento: 30%

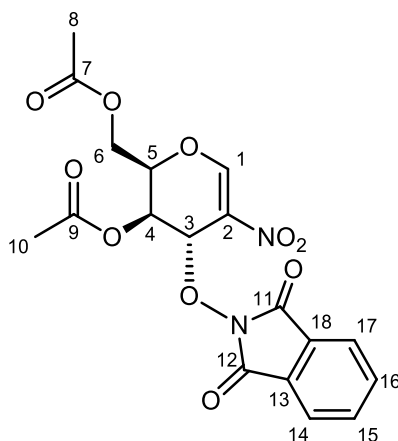
R_f: 0,2

Características físicas: sólido amarillento

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170,46 (C=O); 169,62 (C=O); 169,36 (C=O); 165,68 (C=O); 155,14 (C1); 132,64 (C2); 73,02 (C4); 66,82 (C4); 61,39 (C6); 60,60 (C3); 25,57 (C13 y C14); 20,61 (CH₃); 17,53 (CH₃).

RMN ¹H (CCl₃D): δ 8,25 (s, H de C1, 1H); 5,14 (dd, H de C4, *J* = 2,9, 1,4 Hz, 1H); 4,77 (d, H de C3, *J* = 2,8 Hz, 1H); 4,49 – 4,44 (m, H de C5, 1H); 4,34 (dd, Hs de C6, *J* = 6,3, 1,5 Hz, 2H); 2,89 – 2,78 (m, Hs de C13 y C14, 4H); 2,11 (s, H de CH₃, 3H); 2,08 (s, H de CH₃, 3H).

4. Nombre IUPAC: **3-*O*-ftadimil-4,6-*O*-acetil-1,2-dideoxi-2-nitro-*D*-galacto-1-enopiranos**



Purificado por cromatografía en columna (Hexano-acetato de etilo 7:3)

Rendimiento: 35%

R_f: 0,5

Características físicas: líquido viscoso amarillento

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,15 (s, H de C1, 1H); 7,12-7,10 (Hs de C aromáticos); 5,24 (dd, H de C4, $J = 2,9, 1,4$ Hz, 1H); 4,37 (d, H de C3, $J = 2,8$ Hz, 1H); 4,23 – 4,14 (m, H de C5, 1H); 4,02 (dd, Hs de C6, $J = 6,3, 1,5$ Hz, 2H); 2,21 (s, H de CH_3 , 3H); 2,09 (s, H de CH_3 , 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 170,22 (C=O); 169,04 (C=O); 168,32 (C=O); 168,04 (C=O); 159,27 (C1); 141,68, 134,61, 134,31 (C aromáticos); 123,58 (C3); 69,56 (C5); 67,57 (C4); 61,10 (C6); 20,55 (CH_3); 20,53 (CH_3).

2.9.3 Reacciones de adición de NHS y NHF a D-glicales

2.9.3.1 Reacciones de adición simple

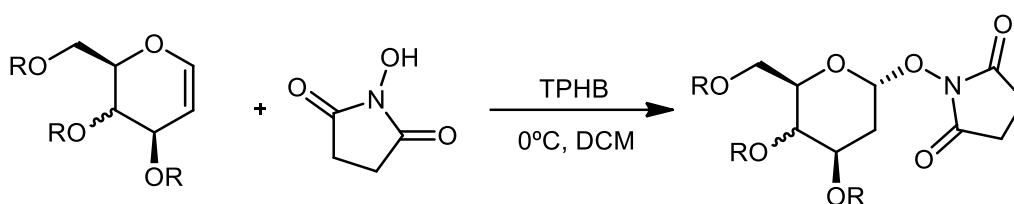


Figura 56. Esquema de reacción de adición simple de NHS

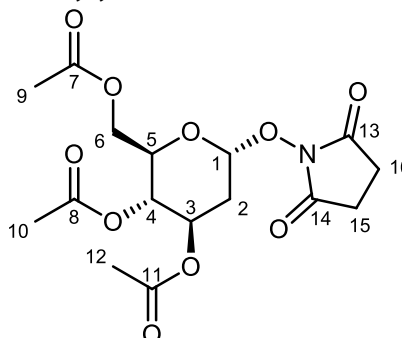
Procedimiento general

A una solución de tOAcGlu (0,7 mmol, 200 mg) en 2,0 ml de DCM se agregaron 100 mg de NHS (0,8 mmol) y 2% eq-mol de TPHB (5 mg). La mezcla se agitó magnéticamente a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno hasta desaparición de reactivo controlado por CCD (aproximadamente 24 horas). Se lavó la solución con 3 alícuotas de 5,0 ml de agua destilada, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente en evaporador rotativo.

De manera análoga se realizó la adición de NHS al tOAcGal y al tOBnGlu.

Datos analíticos

1. Nombre IUPAC: *O-N-Succinimidil 3,4,6-tri-O-acetil-2-deoxi- α -D-eritro-hex-piranos*



Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (7:3)

Rendimiento: 60%

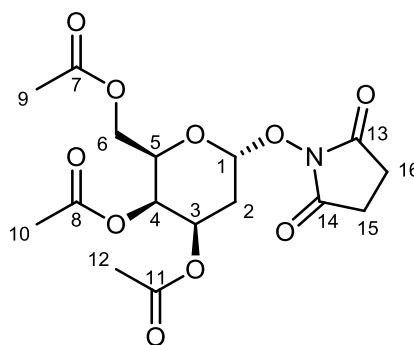
R_f: 0,3

Características físicas: sólido blanco (*Pf*: 69-70°C)

RMN ¹H (CDCl₃): δ 5,42 (d, H de C1, *J* = 3,4 Hz, 1H); 5,37 (ddd, H de C3, *J* = 11,7, 9,5, 5,3 Hz, 1H); 5,09 – 4,89 (m, Hs de C4 y C5, 2H); 4,10 (dd, H de C6, *J* = 12,1, 2,2 Hz, 1H); 3,75 – 3,49 (m, H de C6, 1H); 2,26 (ddd, H de C2, *J* = 12,9, 5,3, 1,4 Hz, 1H); 2,08 (s, Hs de C15 y C16, 4H); 2,05 (s, Hs de CH₃, 3H); 2,01 (s, Hs de CH₃, 3H); 1,99 (s, Hs de CH₃, 3H); 1,81 (ddd, H de C2, *J* = 12,9, 11,6, 3,6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170,96 (C=O); 170,35 (C=O); 170,02 (C=O); 91,59 (C1); 69,49 (C5); 68,82 (C4); 67,88 (C3); 62,53 (C6); 37,50 (C15 y C16); 35,20 (C2); 20,96 (CH₃); 20,77 (CH₃); 20,73 (CH₃).

2. Nombre IUPAC: ***O*-*N*-Succinimidil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-deoxi- α -D-treo-hex-piranos**



Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (7:3)

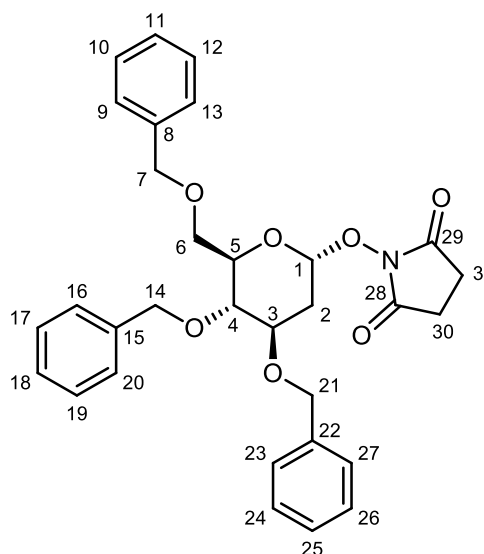
Rendimiento: 51%

R_f: 0,3

Características físicas: líquido viscoso incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃D): δ 5,55 (d, H del C1, *J* = 4,0 Hz, 1H); 5,47 – 5,43 (m, H del C4, 1H); 5,37 (ddd, H del C3, *J* = 12,5, 5,4, 2,9 Hz, 1H); 4,99 – 4,93 (m, H del C5, 1H); 4,20 (dd, H del C6, *J* = 11,3, 6,3 Hz, 1H); 3,93 (dd, H del C6, *J* = 11,3, 6,4 Hz, 1H); 2,75 (q, Hs de C15 y C16, *J* = 1,9 Hz, 4H); 2,27 (ddt, H del C2, *J* = 13,7, 5,5, 1,2 Hz, 1H); 2,23 – 2,19 (m, H del C2, 1H); 2,14 (s, Hs de CH₃, 3H); 2,06 (s, Hs de CH₃, 3H); 2,02 (s, Hs de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170,89 (C=O); 170,41 (C=O); 170,09 (C=O); 169,77 (C=O); 102,11 (C1); 69,17 (C5); 66,32 (C3); 65,08 (C4); 61,96 (C6); 27,70 (C2); 25,47 (C15 y C16); 20,76 (CH₃); 20,73 (CH₃); 20,65 (CH₃).

3. Nombre IUPAC: ***O*-N-Succinimidil 3,4,6-tri-*O*-bencil-2-deoxi- α -D-eritro-hex-piranos**

Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (8:2)

Rendimiento: 51%

Rf: 0,4

Características físicas: líquido viscoso incoloro.

RMN ^1H (CCl_3D): δ 7,46 – 7,19 (m, Hs de C aromáticos, 1H); 5,29 (d, H de C1, $J = 3,5$ Hz, 1H); 4,94 (d, Hs de $\text{CH}_2\text{-Bn}$, $J = 10,6$ Hz, 1H); 4,68 (q, Hs de $\text{CH}_2\text{-Bn}$, $J = 11,4$ Hz, 3H); 4,57 (t, Hs de $\text{CH}_2\text{-Bn}$, $J = 10,7$ Hz, 2H); 3,99 (ddd, H de C3, $J = 11,4, 8,7, 4,9$ Hz, 1H); 3,88 – 3,74 (m, H de C4 y C6, 2H); 3,74 – 3,62 (m, H de C5 y C6, 2H); 2,34 (s, Hs de C30 y C31, 4H); 2,19 (dd, H de C2, $J = 13,0, 5,0$ Hz, 1H); 1,77 (td, H de C2, $J = 12,4, 3,7$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CCl_3D): δ 170,6 (C=O); 170,4 (C=O); 138,59, 138,45, 138,19 (C7, C14, C21); 128,5-127,6 (C aromáticos); 92,84 (C1); 78,18 (C3); 75,19 (C4); 73,54 (C5); 68,87 (C6); 56,1 (C30 y C31); 35,09 (C2).

2.9.3.2 Reacciones de reordenamiento de Ferrier

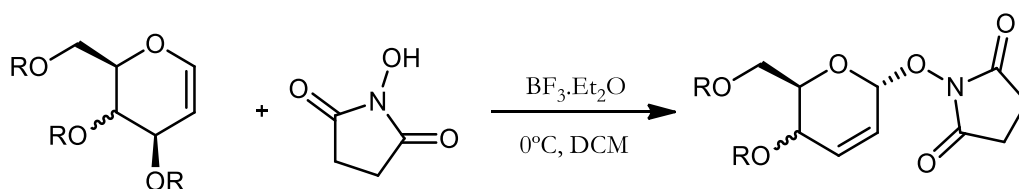


Figura 57. Adición de NHS a triacetil glicales.

Procedimiento general

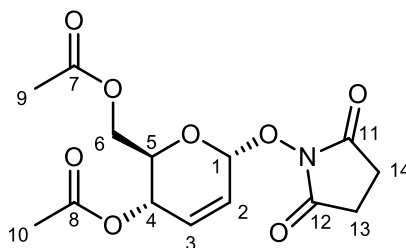
A una solución de tOAcGlu (0,7 mmol, 200 mg) en 2,0 ml de DCM se agregaron 100 mg de NHS (0,8 mmol) y 2% eq-mol de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. La mezcla se agitó magnéticamente a 0°C bajo atmósfera de

nitrógeno hasta desaparición de reactivo controlado por CCD (aproximadamente 2 horas). Se lavó la mezcla con 2 alícuotas de 5,0 ml de agua destilada y una alícuota de solución saturada de NaHCO_3 , se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente en evaporador rotativo.

De manera análoga se realizó la adición de NHS y del NHF al tOAcGal y al tOAcGlu.

Datos analíticos

1. Nombre IUPAC: ***O*-N-Succinimidil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido**



Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (6:4)

Rendimiento: 80%

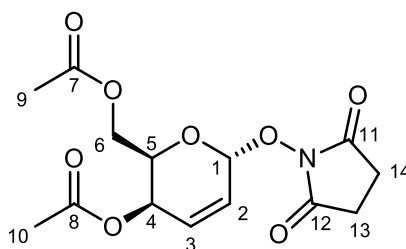
R_f: 0,4

Características físicas: sólido blanco. (*P*_f: 67-68°C)

RMN ^1H (CCl_3D): δ 6,15 (dt, H del C3, $J = 10,2, 1,5$ Hz, 1H); 6,00 (ddd, H del C2 $J = 10,2, 2,8, 2,0$ Hz, 1H); 5,57 (m, H del C1, 1H); 5,44 (dq, H del C4, $J = 10,0, 1,8$ Hz, 1H); 4,58 (dt, H del C5, $J = 10,0, 2,8$ Hz, 1H); 4,31 (dd, H del C6, $J = 12,6, 3,3$ Hz, 1H); 4,15 (dd, H del C6, $J = 12,6, 2,3$ Hz, 1H); 2,73 (s, Hs de C13 y C14, 4H); 2,11 (d, H del CH_3 , $J = 1,6$ Hz, 3H); 2,08 (d, H del CH_3 , $J = 1,6$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CCl_3D): δ 171,06 (C=O); 170,62 (C=O); 170,16 (C=O); 133,55 (C3); 123,01 (C2); 98,10 (C1); 68,32 (C5); 64,33 (C4); 61,85 (C6); 25,50 (C13 y C14); 20,87 (CH_3); 20,74 (CH_3).

2. Nombre IUPAC: ***O*-N-Succinimidil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-enopiranosido**



Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (6:4)

Rendimiento: 67%

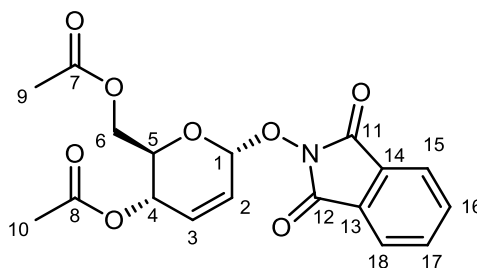
R_f: 0,4

Características físicas: sólido blanco. *Pf*: 71-72°C.

RMN ¹H (CCl₃D): δ 6,34 (dd, H del C3, *J* = 10,1, 5,7 Hz, 1H); 6,21 (dd, H del C2, *J* = 10,1, 2,8 Hz, 1H); 5,61 (d, H del C1, *J* = 2,8 Hz, 1H); 5,12 (dd, H del C4, *J* = 5,6, 2,5 Hz, 1H); 4,78 (td, H del C5, *J* = 6,3, 2,7 Hz, 1H); 4,33 (dd, H del C6, *J* = 11,4, 6,4, 1,6 Hz, 1H); 4,04 (dd, H del C6, *J* = 11,4, 6,4, 1,6 Hz, 1H); 2,80 (s, Hs de C13 y C14, 4H); 2,06 (s, Hs de CH₃, 3H); 2,04 (s, Hs de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 171,09 (C=O); 170,52 (C=O); 170,05 (C=O); 128,82 (C3); 125,91 (C2); 97,50 (C1); 68,27 (C5); 61,87 (C4); 61,84 (C6); 25,49 (C13 y C14); 20,76 (CH₃); 20,64 (CH₃).

3. Nombre IUPAC: **1-*O*-*N*-ftalamidil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi-α-*D*-eritro-hex-2-enopiranosido**



Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (6:4)

Rendimiento: 45%

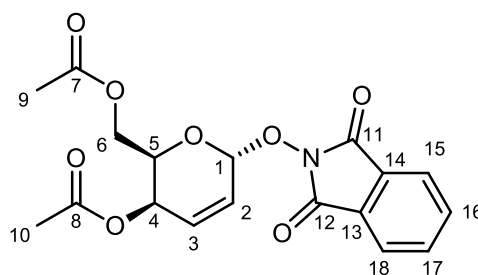
R_f: 0,4

Características físicas: sólido blanco. (*Pf*: 80-81°C)

RMN ¹H (Acetona-*d*₆): δ 7,91 (m, Hs aromáticos, 4H); 6,25 (d, H del C3, *J* = 10,3 Hz, 1H); 6,15 (dt, H del C2, *J* = 10,4, 2,6 Hz, 1H); 5,66 (s, H del C1, 1H); 5,43 (d, H del C4, *J* = 10,1 Hz, 1H); 4,61 (dd, H del C5, *J* = 10,4, 3,8 Hz, 1H); 4,23 (d, Hs del C6, *J* = 3,6 Hz, 2H); 2,13 (s, Hs de CH₃, 3H); 2,00 (s, Hs de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (Acetona-*d*₆): δ 169,85 (C=O); 169,66 (C=O); 163,18 (C=O); 134,77 (C aromático), 133,33 (C aromático), 129,07 (C3); 123,50 (C aromático); 123,27 (C2); 98,80 (C1); 68,29 (C5); 64,33 (C4); 61,88 (C6); 19,98 (CH₃); 19,76 (CH₃).

4. Nombre IUPAC: **1-*O*-*N*-ftalamidil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-enopiranosido**



Purificado por cromatografía en columna en hexano-acetato de etilo (6:4)

Rendimiento: 40%

R_f: 0,45

Características físicas: sólido blanco. (*Pf*: 78-79°C)

RMN ¹H (Acetona-*d*₆): δ 7,89 (m, Hs de C aromáticos, 4H); 6,15 (d, H del C3, *J* = 10,3 Hz, 1H); 6,01 (dt, H del C2, *J* = 10,2, 2,1 Hz, 1H); 5,56 (s, H del C1, 1H); 5,01 (d, H del C4, *J* = 10,2 Hz, 1H); 4,68 (dd, H del C5, *J* = 10,3, 3,6 Hz, 1H); 4,19 (d, Hs del C6, *J* = 3,5 Hz, 2H); 2,19 (s, Hs de CH₃, 3H); 2,01 (s, Hs de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (Acetona-*d*₆): δ 170,05 (C=O); 169,68 (C=O); 165,18 (C=O); 133,77 (C aromático), 132,33 (C aromático), 130,07 (C3); 124,50 (C aromático); 123,24 (C2); 97,90 (C1); 68,24 (C5); 65,33 (C4); 60,98 (C6); 20,02 (CH₃); 19,98 (CH₃).

2.10 Apertura del anillo succinimidínico

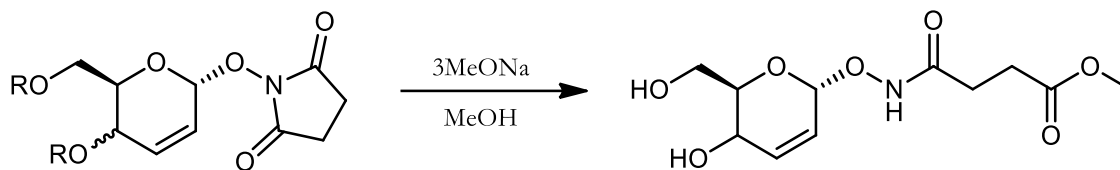


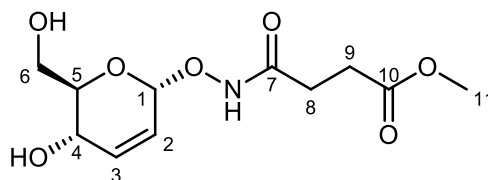
Figura 58. Apertura del anillo succinimidínico de productos de reordenamiento de Ferrier.

Procedimiento general

A una solución de glicósido sustituido con NHS (0,16 mmol) en MeOH (5,0 ml) se agregó 4 eq-mol (0,64 mmol) de una solución 1M de MeONa/MeOH. La solución se mantuvo con agitación magnética, controlando que el pH se encuentre entre 8,5-9, hasta desaparición de reactivo por CCD (aproximadamente 30 minutos). La solución se neutralizó burbujando CO₂. Se agregó 2 ml de agua destilada y se extrajo el compuesto de la mezcla con acetato de etilo (10 extracciones de 3 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se evaporó el solvente en evaporador rotativo.

Datos analíticos

1. **Nombre IUPAC:** *N*-(Succinilmetilester)-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil hidroxilamina



Aislado

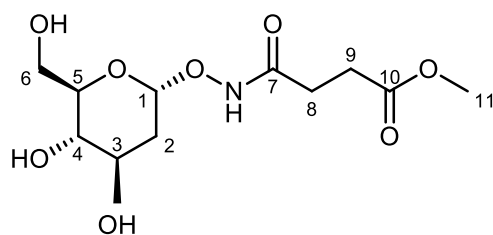
Rendimiento: 55%

R_f: 0,4 (AcOEt)

Características físicas: líquido viscoso amarillento

RMN ¹H (Acetona-*d*₆): δ 6,21 (dt, H de C2, *J* = 10,1, 1,5 Hz, 1H); 5,90 – 5,81 (m, H de C3, 1H); 5,22 (s, H de C1, 1H); 4,22 (m, H de C4, 1H); 4,12 – 4,03 (m, H de C5, 1H); 3,85 (d, H de C6, *J* = 13,5 Hz, 1H); 3,76 (m, H del C6, 1H); 3,64 (s, H de CH₃, 3H); 2,61 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H).

RMN ¹³C (Acetona-*d*₆): δ 171,99 (C=O); 170,6 (C=O), 138,51 (C2); 121,13 (C3); 98,41 (C1); 73,60 (C5); 61,90 (C4); 61,21 (C6), 50,91 (CH₃); 28,3 (CH₂); 25,41 (CH₂).

2. Nombre IUPAC: ***N*-(Succinilmetilester)-2-deoxi- α -D-eritro-hex-piranosil hidroxilamina***Aislado*

Rendimiento: 46%

R_f: 0,3 (AcOEt)

Características físicas: líquido viscoso amarillento

RMN ¹H (Acetona-*d*₆): δ 5,18 (s, H de C1, 1H); 4,22 (m, H de C4, 1H); 4,12 – 4,03 (m, H de C5, 1H); 3,85 (d, H de C6, *J* = 13,5 Hz, 1H); 3,76 (m, H del C6, 1H), 3,64 (s, H de CH₃, 3H); 2,61 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H).

RMN ¹³C (Acetona-*d*₆): δ 171,99 (C=O); 170,6 (C=O), 98,41 (C1); 73,60 (C5); 61,90 (C4); 61,21 (C6), 50,91 (CH₃); 28,3 (CH₂); 25,41 (CH₂).

2.11 Hidracinólisis

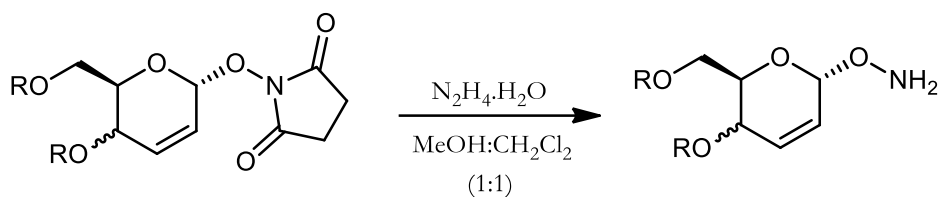
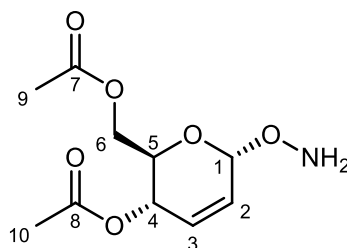


Figura 59. Reacción de hidracinólisis.

Se disolvieron 0,9 mmol del *O*-glicósido en 10,0 ml de una mezcla 1:1 de DCM y MeOH. Luego, se agregaron 1,5 equivalentes de hidracina hidratada. La reacción se dejó con agitación magnética hasta desaparición total de reactivo (aproximadamente 30 minutos), controlado por CCD. Se agregó 5,0 ml de una solución de bicarbonato de sodio al 10%. En una ampolla de decantación se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa 5 veces con 10,0 ml de DCM. La fase orgánica se lavó con solución salina. Se secó con sulfato de sodio y se evaporó el solvente en evaporador rotativo.

Datos analíticos

1. **Nombre IUPAC:** 4,6-di-*O*-acetil-1,2-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-eno-piranosil hidroxilamina



Acrónimo: **DOAcGluONH₂**

Rendimiento: 35% (*aislado*)

R_f: 0,3 (Hexano-Acetato de Etilo 6:4)

Características físicas: líquido viscoso transparente.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 5,96 (dt, H de C2, *J* = 10,2, 1,41 Hz, 1H); 5,86 (q, H de C3, 1H); 5,37 (d, *J* = 1,41, 1H); 5,23 – 5,18 (m, H de C5, 1H); 4,27 – 4,19 (m, H de C6 y C3, 2H); 4,10 (dt, H de C6 *J* = 8,6, 4,0 Hz, 1H); 2,12 (s, Hs de CH₃, 3H); 2,10 (s, Hs de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170,80 (C=O); 170,18 (C=O); 130,84 (C2); 125,60 (C3); 98,12 (C1); 67,16 (C5); 65,28 (C4); 63,08 (C6); 29,69 (CH₃); 20,80 (CH₃).

2.12 Reacciones de condensación

A continuación, se describen las técnicas de las reacciones de condensación de los -O-NH₂ glicósidos con diferentes aldehídos aromáticos para dar las respectivas bases de Schiff.

2.12.1 Condensación con aldehídos derivados de compuestos heterocíclicos

Procedimiento general

A una solución de 1 mmol de DOAcGluONH₂ (245 mg) en 5,0 ml de diclorometano se agregó gota a gota, con jeringa Hamilton, un equivalente de furfural (0,08 ml). La mezcla se dejó con agitación magnética a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CCD, empleándose como eluyente hexano/acetato de etilo 7:3 hasta desaparición total del azúcar.

De la misma manera se realizaron las condensaciones con tiofeno-2-carbaldehído

2.12.1.1 Condensación con O-NH₂ glicósidos de Ferrier

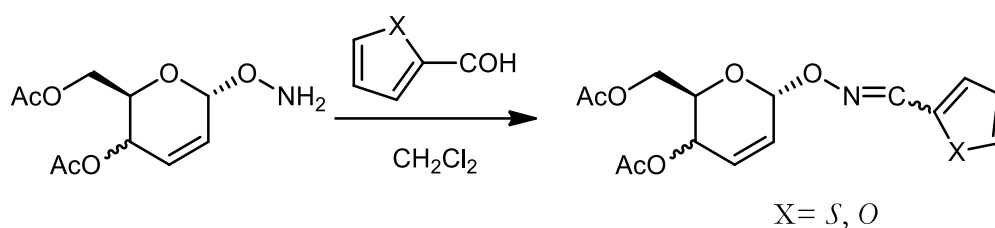
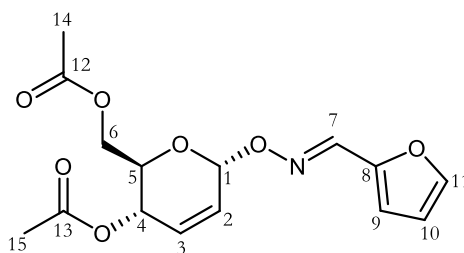


Figura 60. Condensación con aldehídos derivados de heterociclos.

Datos analíticos

1. Nombre IUPAC: **O-(furan-2-metilen)-aminoxi 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido**



Proporción E/Z: 9:1

Purificado por columna flash (Hexano-Acetato de Etilo 7:3)

Rendimiento: 90%

R_f: 0,45

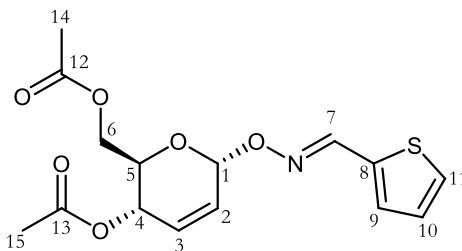
Características físicas: sólido cristalino blanco: el producto se recrystalizó desde hexano/acetato de

etilo (9,5;0,5). Luego, se volvió a cristalizar desde hexano por evaporación lenta.

RMN ^1H (CCl_3D): δ 5,8 (s, 1H, H del C1), 6,73-6,71 (d, 1H, H del C2, $J=3,20$ Hz), 6,49-6,47 (dd, 1H, H del C3, $J=1,66$ Hz; 3,20 Hz), 5,38-5,41 (dd, 1H, H del C4, $J=9,6$ Hz; 1,66 Hz), 4,17-4,13 (m, 1H, H del C5, $J=2,5$ Hz; 9,6 Hz; 5,2 Hz), 4,21-4,17 (dd, 1H, H (a) del C6, $J=12,0$ Hz; 2,5 Hz), 4,27-4,24 (dd, 1H, H (b) del C6, $J=12,0$ Hz; 5,2 Hz), 8,06 (s, 1H, H del C7), 7,52 (d, 1H, H del C, $J=1,21$ Hz), 6,05-6,02 (d, 1H, H del C, $J=10,03$), 5,96-5,93 (dt, 1H, H del C, $J=$), 2, (s, 3H, Hs del C14), 2, (s, 3H, Hs del C15).

RMN ^{13}C (125 MHz en CCl_3D): δ 96,49(C1), 113,12(C2), 111,68(C3), 54,85(C4), 67,28(C5), 62,82(C6), 140,70(C7), 146,61(C8), 130,95(C9), 125,29(C10), 144,62(C11), 170,84 y 170,19 (C13 y C12), 20,95 y 20,69 (C14 y C15).

2. Nombre IUPAC: *O*-(tiofen-2-metilen)-aminoxi 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritrohex-2-enopiranósido



Proporción E/Z: 8:2

Purificado por columna flash (Hexano-Acetato de Etilo 7:3)

Rendimiento: 87%

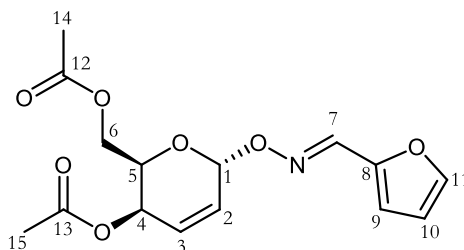
R_f: 0,5

Características físicas: líquido viscoso amarillento

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,80 (d, H de C7, $J=1,0$ Hz, 1H); 7,59 (dt, H de C aromático, $J=5,1, 1,1$ Hz, 1H); 7,41 (dd, H de C aromático, $J=3,8, 1,2$ Hz, 1H); 7,13 (dd, H de C aromático, $J=5,1, 3,7$ Hz, 1H); 6,11 (dt, H de C2, $J=10,2, 1,4$ Hz, 1H); 6,08 – 6,02 (m, H de C3, 1H); 5,89 (dt, H de C1, $J=2,6, 1,2$ Hz, 1H); 5,44 (dt, H de C5, $J=9,4, 1,7$ Hz, 1H); 4,24 (dd, H de C6, $J=12,5, 5,3$ Hz, 1H); 4,22 – 4,17 (m, H de C6 y H de C4, 2H); 2,13 (s, Hs de CH_3 , 3H); 2,03 (s, Hs de CH_3 , 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 170,78 (C=O); 170,21 (C=O); 142,30 (C7); 132,48 (C aromático); 132,11 (C aromático); 131,28 (C2); 126,46 (C aromático); 125,56 (C3); 96,97 (C1); 68,00 (C4); 65,06 (C5); 62,67 (C6); 20,98 (CH_3); 20,68 (CH_3).

3. **Nombre IUPAC:** *O*-(furan-2-metilen)-aminoxí 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-enopiranosido



Proporción E/Z: 9:1

Purificado por columna flash (Hexano-Acetato de Etilo 6:4)

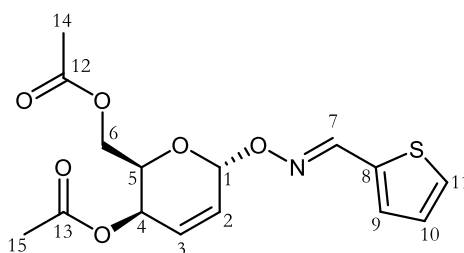
Rendimiento: 90%

R_f: 0,45

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,06 (s, H del C7, 1H); 7,53 (d, H de C11, *J* = 1,8 Hz, 1H); 6,73 (d, H de C9, *J* = 3,5 Hz, 1H); 6,50 (dd, H de C10, *J* = 3,4, 1,8 Hz, 1H); 6,27 (dd, H de C3, *J* = 10,0, 5,5 Hz, 1H); 6,15 (dd, H de C2, *J* = 10,0, 3,2, 1H); 5,86 (d, H de C1, *J* = 3,2, 1H); 5,15 – 5,04 (m, H de C5, 1H); 4,44 (dd, H de C4, *J* = 7,1, 5,9 Hz, 1H); 4,33 – 4,19 (m, Hs de C6, 2H); 2,11 (s, Hs de CH₃, 3H); 1,99 (s, Hs de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170,66 (C=O); 170,42 (C=O); 146,62 (C8); 144,66 (C11); 141,33 (C7); 128,47 (C2); 126,98 (C3); 113,50 (C9); 111,73 (C10); 96,13 (C1); 67,24 (C4); 62,47 (C5); 62,29 (C6); 20,82 (CH₃); 20,66 (CH₃).

4. **Nombre IUPAC:** *O*-(tiofen-2-metilen)-aminoxí 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-enopiranosido



Proporción E/Z: 8:2

Purificado por columna flash (Hexano-Acetato de Etilo 7:3)

Rendimiento: 90%

R_f: 0,3

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,33 (s, 1H); 7,39 (d, H de C aromático, *J* = 5,1 Hz, 1H); 7,33 – 7,23 (m, H de C aromático, 1H); 7,07 (dd, H de C aromático, *J* = 5,1, 3,7 Hz, 1H); 6,32 – 6,21 (m, H de C2, 1H); 6,15 (dd, H de C3, *J* = 10,0, 3,1 Hz, 1H); 5,85 – 5,77 (d, H de C1, *J* = 2,02 Hz, 1H); 5,10 (dd, H de

C4, $J = 5,6, 2,5$ Hz, 1H); 4,45 (ddd, H de C5, $J = 8,0, 5,7, 2,4$ Hz, 1H); 4,27 (qd, Hs de C6, $J = 11,5, 6,5$ Hz, 2H); 2,12 (s, Hs de CH₃, 3H); 1,99 (s, Hs de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170,70 (C=O); 170,42 (C=O); 145,82 (C7); 134,87 (C8); 130,30 (C aromáticos); 128,58 (C aromáticos); 128,33 (C aromáticos); 127,29 (C2); 126,91 (C3); 95,97 (C1); 67,29 (C5); 62,50 (C4); 62,36 (C6); 20,82 (CH₃); 20,68 (CH₃).

2.12.1.2 Condensación con *O*-NH₂ 2-deoxiglicósidos

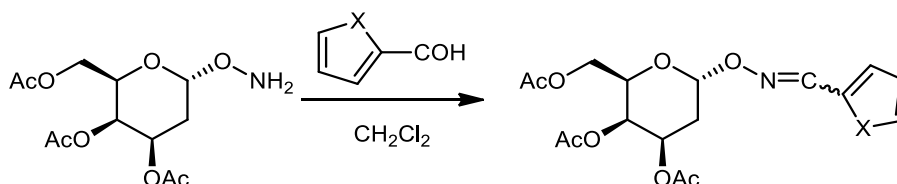
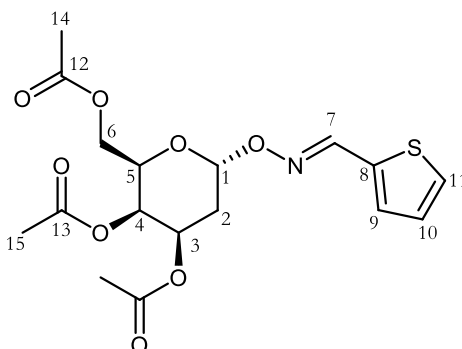


Figura 61. Reacciones de condensación con aldehídos derivados de heterociclos.

Datos analíticos:

1. Nombre IUPAC: *O*-(tiofen-2-metilen)-aminoxi 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-deoxi- α -D-treo-hex-piranósido



Proporción E/Z: 9:1

Purificado por columna flash (Hexano-Acetato de Etilo 6:4)

Rendimiento: 79%

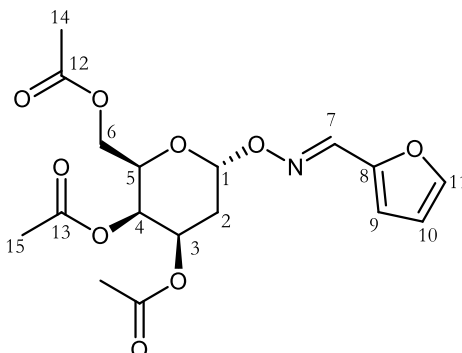
R_f: 0,3

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,34 (s, H de C7, 1H); 7,44 – 7,34 (m, H de C aromático, 1H); 7,28 (d, H de C aromático, $J = 4,8$ Hz, 1H); 7,08 (dd, H de C aromático, $J = 5,1, 3,6$ Hz, 1H); 5,74 (d, H de C1, $J = 3,8$ Hz, 1H); 5,39 (d, H de C5 $J = 3,0$ Hz, 1H); 5,34 (ddd, $J = 12,6, 5,1, 3,1$ Hz, 1H); 4,25 (dd, $J = 6,6, 1,3$ Hz, 1H); 4,16 (td, H de C6 y H de C3, $J = 12,3, 11,7, 6,7$ Hz, 2H); 4,09 (dd, H de C6, $J = 11,2, 6,8$ Hz, 1H); 2,23 (td, H de C2, $J = 12,8, 3,9$ Hz, 1H); 2,17 (s, H de CH₃, 3H); 2,07 (s, H de C2, 1H); 2,03 (s, H de CH₃, 3H); 1,99 (s, H de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170,57 (C=O); 170,38 (C=O); 170,11 (C=O); 145,91 (C7); 134,74, 130,55, 128,40, 127,33, 99,52 (C1); 67,34 (C4); 66,37 (C5); 65,98 (C3); 62,16 (C6); 28,62 (C2); 20,88 (CH₃);

20,74 (CH₃); 20,65 (CH₃).

2. Nombre IUPAC: ***O*-(furan-2-metilen)-aminoxí 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-deoxi- α -D-treo-hex-piranosido**



Proporción E/Z: 9,5:0,5

Purificado por columna flash (Hexano-Acetato de Etilo 7:3)

Rendimiento: 90%

R_f: 0,3

RMN ¹H (CDCl₃)¹⁰⁷: δ 8,06 (s, H de C7, 1H); 7,56 – 7,51 (d, H de C11, 1H); 6,78 – 6,70 (d, H de C9, J = 1,8 Hz, 1H); 6,50 (dd, J = 3,4, 1,8 Hz, 1H); 5,79 – 5,74 (m, H de C1, 1H); 5,41 – 5,36 (m, H de C4, 1H); 5,36 – 5,31 (m, H de C3, 1H); 4,25 (ddd, H de C5, J = 7,2, 6,3, 1,1 Hz, 1H); 4,17 (dd, H de C6, J = 11,1, 6,9 Hz, 1H); 4,09 (dd, H de C6, J = 11,1, 6,5 Hz, 1H); 2,24 (dd, H de C2, J = 12,9, 4,0 Hz, 1H); 2,17 (s, Hs de CH₃, 3H); 2,08 – 2,04 (m, H de C2, 1H); 2,03 (s, Hs de CH₃, 3H); 1,99 (s, Hs de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170,44 (C=O); 170,29 (C=O); 170,03 (C=O); 146,57 (C8); 144,68 (C11); 141,32 (C7); 113,68 (C9); 111,72 (C10); 99,73 (C1); 67,37 (C5); 66,32 (C4); 65,96 (C3); 61,96 (C6); 28,63 (C2); 20,80 (CH₃); 20,66 (CH₃); 20,57 (CH₃).

¹⁰⁷ Datos analíticos del isómero E.

2.12.2 Condensación de aldehídos con un grupo fenoxi

Procedimiento general

A una solución de 1 mmol de aminooxi 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido en 5,0 ml de diclorometano se agregó una cantidad estequiométrica del α -hidroxibenzaldehído. La mezcla se dejó con agitación magnética a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CCD, empleándose como eluyente hexano/acetato de etilo (7:3) hasta desaparición total del reactivo.

De la misma manera se realizó la condensación con la o-vainillina.

2.12.2.1 Condensación de aldehídos fenólicos con O-NH₂ glicósidos de Ferrier

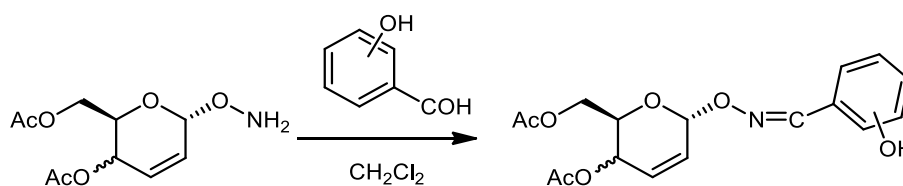
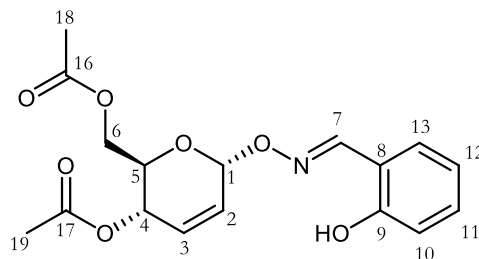


Figura 62. Reacciones de condensación con aldehídos fenólicos.

Tabla 6: Condensación de aldehídos fenólicos con O-NH₂ glicósidos de Ferrier

	Sustrato	Aldehído	Tiempo (h)	Rend. (%)
1	DOAcGluONH ₂		48	90
2			72	92
3			72	86
4			96	90
5	DOAcGalONH ₂		48	82

Datos analíticos**1. Nombre IUPAC: *O*-(*E*-(*o*-hidroxi-benciliden))-aminoxí 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido**

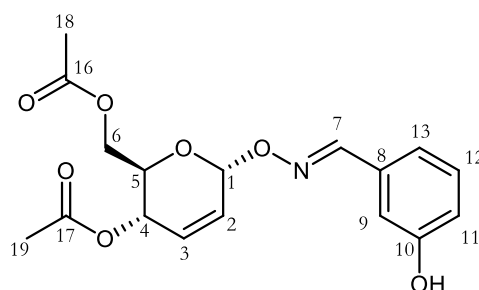
Purificado por cromatografía en columna (Hexano-Acetato de Etilo 7:3)

R_f: 0,4

Características físicas: líquido viscoso amarillento.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,27 (s, H de C7, 1H); 7,35 – 7,26 (m, H de C aromático, 1H); 7,18 (dd, H de C aromático, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H); 7,00 (dd, H de C aromático, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H); 6,92 (td, H de C aromático, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H); 6,08 (dt, H de C2, *J* = 10,2, 1,5 Hz, 1H); 5,96 (ddd, H del C3, *J* = 10,2, 2,9, 2,0 Hz, 1H); 5,76 – 5,71 (m, H de C1, 1H); 5,43 – 5,35 (m, H de C5, 1H); 4,30 (dd, H de C6, *J* = 11,8, 5,0 Hz, 1H); 4,19 – 4,13 (m, H de C6 y H de C4, 2H); 2,11 (s, H de CH₃, 3H); 2,01 (s, H de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170,79 (C=O); 170,17 (C=O); 157,64 (C9); 153,66 (C7); 131,87 (C aromático); 131,61 (C aromático); 131,11 (C2); 125,10 (C3); 119,68 (C aromático); 116,97 (C8); 115,85 (C aromático); 96,50 (C1); 67,56 (C4); 64,96 (C5); 62,62 (C6); 20,93 (CH₃); 20,62 (CH₃).

2. Nombre IUPAC: *O*-(*E*-(*m*-hidroxi-benciliden))-aminoxí 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido

Purificado por cromatografía en columna (Hexano-Acetato de Etilo 7:3)

R_f: 0,45

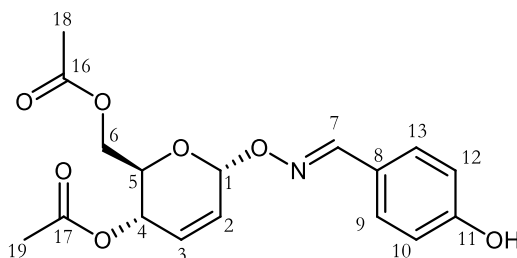
Características físicas: líquido viscoso incoloro.

RMN ¹H (CCl₃D): δ 8,12 (s, H de C7, 1H); 7,32 – 7,22 (m, H de C aromático, 1H); 7,18 (s, H de

C9, 1H); 7,12 (dd, H de C aromático, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H); 6,91 (dd, H de C aromático, $J = 8,1, 2,6$ Hz, 1H); 6,05 (dt, H de C2, $J = 10,2, 1,4$ Hz, 1H); 5,96 (dt, H de C3, $J = 10,2, 2,6$ Hz, 1H); 5,81 (dd, H de C1, $J = 2,9, 1,4$ Hz, 1H); 5,41 (dt, H de C5, $J = 9,7, 1,8$ Hz, 1H); 4,25 (qd, Hs de C6, $J = 12,2, 3,9$ Hz, 2H); 4,19 (ddd, H de C4, $J = 9,6, 5,0, 2,5$ Hz, 1H); 2,13 (s, Hs de CH₃, 3H); 2,02 (s, Hs de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 171.29 (C=O), 170.48 (C=O), 156.26 (C10), 150.96 (C7), 132.88 (C8), 130.97 (C2), 130.00 (C aromático), 125.71 (C3), 120.40 (C aromático), 117.85 (C aromático), 113.32 (C aromático), 96.41 (C1), 67.47 (C4), 65.16 (C5), 62.86 (C6), 20.99 (CH₃), 20.74 (CH₃).

3. Nombre IUPAC: *O-(E-(p-hidroxi-benciliden))-aminoxi 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido*



Purificado por cromatografía en columna (Hexano-Acetato de Etilo 7:3).

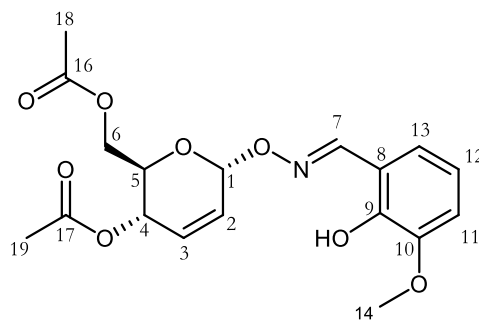
R_f: 0,35

Características físicas: líquido viscoso incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8.10 (s, H de C7, 1H), 7.47 (d, Hs de C aromáticos, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.84 (d, Hs de C aromáticos, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.02 (d, H de C2, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.95 (dt, H de C3, $J = 10.2, 2.4$ Hz, 1H), 5.83 – 5.73 (m, H de C1, 1H), 5.39 (dt, H de C5, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.26 (dd, H de C6, $J = 12.1, 5.1$ Hz, 1H), 4.21 – 4.17 (m, H de C6, 1H), 4.13 (q, H de C4, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.10 (s, Hs de CH₃, 3H), 1.99 (s, Hs de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 171.55 (C=O), 170.67 (C=O), 158.50 (C11), 151.13 (C7), 130.71 (C2), 129.20 (C aromático), 125.91 (C3), 123.50 (C aromático), 115.84 (C aromático), 96.23 (C1), 67.30 (C4), 65.25 (C5), 62.97 (C6), 20.98 (CH₃), 20.72 (CH₃).

4. Nombre IUPAC: *O*-(*E*-(2-hidroxi, 3-metoxi-benciliden))-aminoxí 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido



Purificado por cromatografía en columna (Hexano-Acetato de Etilo 7:3)

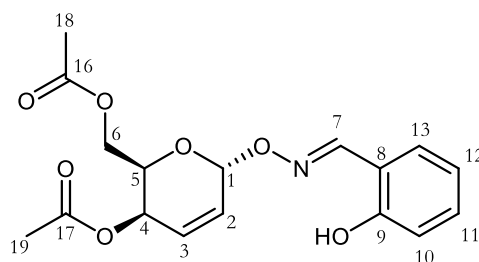
R_f: 0,4

Características físicas: líquido viscoso amarillento.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8.30 (s, H de C7, 1H), 7.05 – 6.78 (m, Hs de C aromáticos, 3H), 6.08 (dt, H de C2, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 5.96 (dt, H de C3, *J* = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 5.85 – 5.63 (m, H de C1, 1H), 5.39 (dq, H de C5, *J* = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 4.30 (dd, H de C6, *J* = 11.9, 4.8 Hz, 1H), 4.23 – 4.05 (m, H de C6 y H de C4, 2H), 3.91 (s, Hs de C14, 3H), 2.11 (s, Hs de CH₃, 3H), 2.02 (s, Hs de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170.80 (C=O), 170.18 (C=O), 153.02 (C7), 148.23 (C9), 147.25 (C10), 131.60 (C2), 125.14 (C3), 122.37 (C aromático), 119.55 (C aromático), 116.21 (C8), 113.89 (C aromático), 96.56 (C1), 67.62 (C4), 64.93 (C5), 62.61 (C6), 56.22 (C14), 20.94 (CH₃ – Ac), 20.65 (CH₃ – Ac).

5. Nombre IUPAC: *O*-(*E*-(*o*-hidroxi-benciliden))-aminoxí 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-enopiranosido



Purificado por cromatografía en columna (Hexano-Acetato de Etilo 7:3)

R_f: 0,50

Características físicas: líquido viscoso incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8.27 (s, H de C7, 1H), 7.33 (ddd, H de C aromático, *J* = 8.7, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, H de C aromático, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.06 – 6.99 (m, H de C aromático, 1H), 6.97 – 6.90 (m, H de C aromático, 1H), 6.38 – 6.30 (m, H de C2, 1H), 6.17 (dd, H de C2, *J* = 10.0, 3.0 Hz,

1H), 5.81 (dd, H de C1, $J = 3.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.11 (dd, H de C5, $J = 5.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.44 (dq, H de C6, $J = 7.1, 2.5$ Hz, 1H), 4.35 – 4.21 (m, H de C4, 1H), 4.14 (q, H de C6, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.12 (s, H de CH₃, 3H), 1.96 (s, H de CH₃, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 170.69 (C=O); 170.28 (C=O); 157.1 (C9); 153.71 (C7); 131.88 (C aromático), 131.10 (C aromático), 127.91 (C2), 127.57 (C3), 119.69 (C aromático), 116.97 (C8), 115.88 (C aromático), 96.07 (C1), 67.36 (C4), 62.33 (C5), 62.20 (C6), 20.78 (CH₃), 20.56 (CH₃).

2.12.2.2 Condensación con *O*-NH₂ 2-deoxiglicósidos

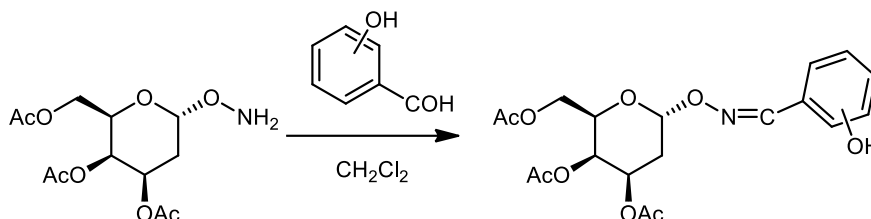
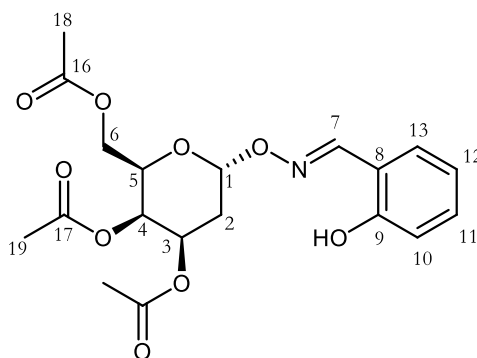


Figura 63. Condensación con aldehídos fenólicos.

Datos analíticos:

1. Nombre IUPAC: ***O*-(*E*-(*o*-hidroxi-benciliden))-aminoxi 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-deoxi- α -D-treo-hex-piranósido**



Purificado por cromatografía en columna (Hexano-Acetato de Etilo 7:3)

R_f: 0,35

Características físicas: líquido viscoso incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,29 (s, H de C7, 1H); 7,36 – 7,31 (m, H de C aromático, 1H); 7,22 (dd, H de C aromático, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H); 7,01 (d, H de C aromático, $J = 8,3$ Hz, 1H); 6,99 – 6,93 (m, H de C aromático, 1H); 5,72 (d, H de C1, $J = 3,7$ Hz, 1H); 5,39 (d, H de C5, $J = 3,1$ Hz, 1H); 5,34 (ddd, H de C4, $J = 12,5, 5,2, 3,0$ Hz, 1H); 4,28 – 4,22 (m, H de C6, 1H); 4,18 – 4,05 (m, H de C6 y C3, 2H); 2,25 (td, H de C2, $J = 12,9, 3,8$ Hz, 1H); 2,18 (s, H de CH₃, 3H); 2,13 – 2,07 (m, H de C2, 1H); 2,04 (s, H de CH₃, 3H); 1,98 (s, H de CH₃, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 170,63 (C=O); 170,30 (C=O); 170,07 (C=O); 157,66 (C9); 153,84 (C7); 131,96 (C aromático); 131,21 (C aromático); 119,74 (C aromático); 116,96 (C aromático); 115,79 (C8); 99,60 (C1); 67,52 (C4); 66,29 (C5); 65,81 (C3); 62,14 (C6); 28,31 (C2); 20,85 (CH_3); 20,70 (CH_3); 20,51 (CH_3).

2.12.3 Condensación con aldehídos con un grupo naftol

2.12.3.1 Síntesis de 2-hidroxinaftaldehído¹⁰⁸

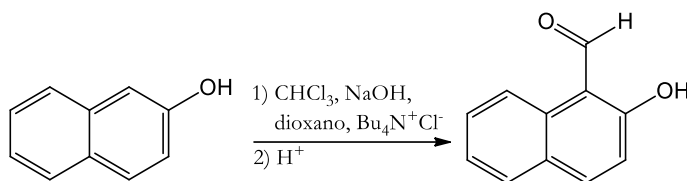


Figura 64. Síntesis de 2-hidroxinaftaldehído.

En un balón de 3 bocas se colocaron 1 mol de β -naftol (144,2 g) y 400 ml de una solución de NaOH al 40%. Se equipó el balón con un termómetro, un refrigerante y una ampolla de compensación. La solución se agitó magnéticamente por 30 minutos hasta obtener una solución homogénea. Luego, la mezcla se enfrió a 65-70°C, y se agregó 0,004 mol (1,15 g) de la sal de amonio cuaternaria y 130 ml de una mezcla 30:1 de 1,4-dioxano y alcohol. Controlando la temperatura a 70°C se agregó 1,3 mol (155,2 g) de cloroformo. Luego de completar la adición de cloroformo, la mezcla se agitó a 65-70°C por una hora más y la solución se enfrió a 20°C. Se filtró la sal de sodio y se lavó sucesivamente con una solución de NaOH al 1% y con una mezcla 20:1 de dioxano- NaOH (1%). El producto húmedo se vertió en un balón y se agitó magnéticamente por 1 hora con 300 ml de una solución acuosa de HCl al 15%. El precipitado se filtró, se lavó con agua destilada y se secó en desecador sobre CaCl_2 hasta peso constante. *Rendimiento: 78%. Sólido amarillento. (Pf: 80-81°C).*

2.12.3.2 Procedimiento general de la condensación

A una solución de 1 mmol de aminooxi glicol en 5,0 ml de diclorometano se un equivalente del 2-hidroxinaftaldehído. La mezcla se dejó con agitación magnética a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CCD, empleándose como eluyente hexano/acetato de etilo 7:3 hasta desaparición total del sustrato. El solvente se evaporó en evaporador rotativo y se purificó el producto mediante una columna cromatográfica.

¹⁰⁸ Adaptación de Kalechits, G. V.; Osinovskii, A. G.; Matveenko, Y. V.; Ol'khovik, V. K. *Russ. J. Appl. Chem.* **2002**, 75, 962.

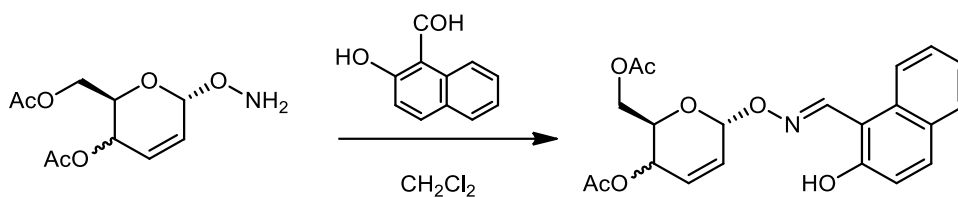
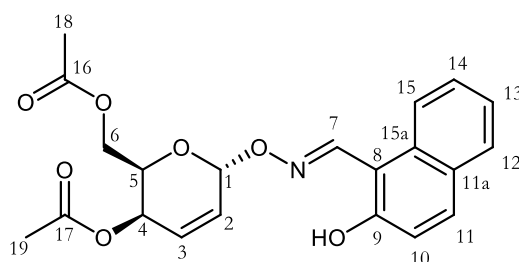
2.12.3.3 Condensación con *O*-NH₂ glicósidos de Ferrier

Figura 65. Condensación con 2-hidroxinaftaldehído.

Datos analíticos

1. Nombre IUPAC: ***O*-(*E*-(*o*-hidroxi-naftalen-1-metilen))-aminoxi 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-enopiranosido**



Purificado por cromatografía en columna. (Hexano-Acetato de Etilo 6:4)

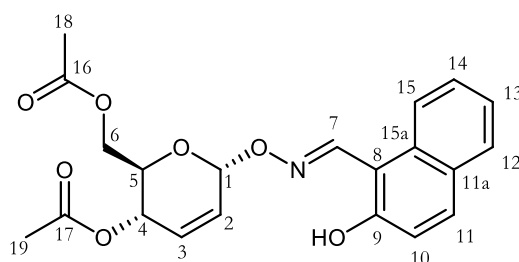
R_f: 0,55

Características físicas: sólido blanco

RMN ¹³C (CCl₃D): δ 95,96 (C1); 131,68 (C2); 125,11 (C3); 65,00 (C4); 67,84 (C5); 62,57 (C6); 150,18 (C7); 106,46 (C8); 157,89 (C9); 119,08 (C10); 133,12 (C11); 128,46 (C11a); 129,23 (C12); 123,83 (C13); 127,72 (C14); 120,16 (C15); 132,20 (C15a); 170,76 y 170,15 (C16 y C17); 20,90 y 20,56 (C18 y C19).

RMN ¹H (CCl₃D): δ 5,87 (d, 1H, H del C1, $J=3,1$ Hz); 6,21 (dd, 1H, H del C2, $J=10,1$ Hz; 3,1 Hz); 6,35 (dd, 1H, H del C3, $J=5,6$ Hz; 10,1 Hz); 5,14 (dd, 1H, H del C4, $J=5,6$ Hz; 2,6 Hz); 4,50 (ddd, 1H, H del C5, $J=2,6$ Hz; 7,8 Hz; 5,7 Hz); 4,35-4,23 (m, 2H, H (a) y H (b) del C6); 9,17 (s, 1H, H del C7); 7,24 (d, 1H, H del C10, $J=8,94$ Hz); 7,95 (d, 1H, H del C11, $J=8,94$); 7,81-7,80 (d, 1H, H del C12, $J=8,07$); 7,40-7,37 (m, 1H, H del C aromático, $J=3,5$ Hz; 8,07 Hz); 7,56-7,53 (m, 1H, H del C aromático, $J=3,5$ Hz; 8,48 Hz); 7,96-7,95 (d, 1H, H del C aromático, $J=8,48$ Hz); 2,0 (s, 3H, Hs del CH₃); 2,1 (s, 3H, Hs del CH₃).

2. Nombre IUPAC: ***O*-(*E*-(*o*-hidroxi-naftalen-1-metilen))-aminoxi 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido**



Purificado por cromatografía en columna. (Hexano-Acetato de Etilo 6:4)

R_f: 0,50

Características físicas: sólido blanco (*Pf*: 101-102°C)

Cristalizado por evaporación lenta desde hexano.

RMN ¹H (CCl₃D): δ 5,85 (s, 1H, H del C1); 6,14-6,11 (d, 1H, H del C2, *J*=10,25 Hz); 6,04-6,01 (dd, 1H, H del C3, *J*=1,61 Hz; 10,25 Hz); 5,45-5,41 (dd, 1H, H del C4, *J*=9,6 Hz; 1,61 Hz); 4,27-4,23 (m, 1H, H del C5, *J*= 2,42 Hz; 9,6 Hz; 5,25 Hz); 4,35-4,31 (dd, 1H, H (a) del C6, *J*=12,0 Hz; 5,25 Hz); 4,21-4,17 (dd, 1H, H (b) del C6, *J*=12,0 Hz; 2,42 Hz); 9,19 (s, 1H, H del C7); 7,25-7,23 (d, 1H, H del C10, *J*=8,88 Hz); 7,83-7,82 (d, 1H, H del C11, *J*=8,88); 7,81-7,80 (d, 1H, H del C12, *J*=8,07); 7,40-7,37 (m, 1H, H del C13, *J*=3,5 Hz; 8,07 Hz); 7,56-7,53 (m, 1H, H del C14, *J*=3,5 Hz; 8,48 Hz); 7,96-7,95 (d, 1H, H del C15, *J*=8,48 Hz); 2,0 (s, 3H, Hs del CH₃); 2,1 (s, 3H, Hs del CH₃).

RMN ¹³C (CCl₃D): δ 96,49 (C1); 131,68 (C2); 125,11 (C3); 65,00 (C4); 67,84 (C5); 62,57 (C6); 150,18 (C7); 106,46 (C8); 157,89 (C9); 119,08 (C10); 133,12 (C11); 128,46 (C11a); 129,23 (C12); 123,83 (C13); 127,72 (C14); 120,16 (C15); 132,20 (C15a); 170,76 y 170,15 (C16 y C17); 20,90 y 20,56 (C18 y C19).

2.12.3.4 Condensación con *O*-NH₂ 2-deoxiglicósidos

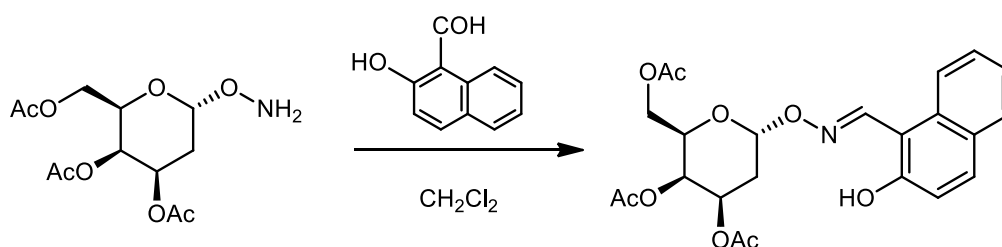
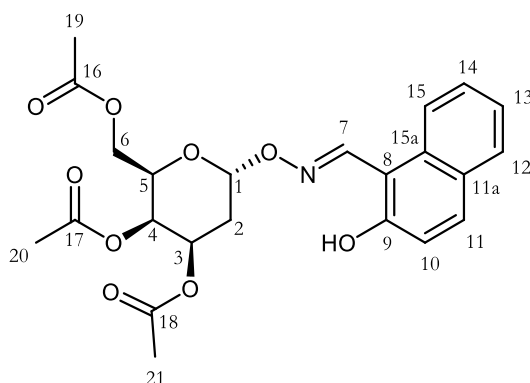


Figura 66. Condensación con 2-hidroxinaftaldehído.

Datos analíticos:**1. Nombre IUPAC: *O*-(*E*-(2-hidroxi-naftalen-1-metilen))-aminoxí 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-deoxi- α -D-treo-hex-piranosido**

Purificado por cromatografía en columna flash (Hexano-Acetato de Etilo 6:4)

R_f: 0,60

Características físicas: líquido viscoso incoloro.

RMN ¹H (CCl₃D): δ 5,85 (s, 1H, H del C1); 6,14-6,11 (d, 1H, H del C2, *J*=10,25 Hz); 6,04-6,01 (dd, 1H, H del C3, *J*=1,61 Hz; 10,25 Hz); 5,45-5,41 (dd, 1H, H del C4, *J*=9,6 Hz; 1,61 Hz); 4,27-4,23 (m, 1H, H del C5, *J*= 2,42 Hz; 9,6 Hz; 5,25 Hz); 4,35-4,31 (dd, 1H, H (a) del C6, *J*=12,0 Hz; 5,25 Hz); 4,21-4,17 (dd, 1H, H (b) del C6, *J*=12,0 Hz; 2,42 Hz); 9,19 (s, 1H, H del C7); 7,25-7,23 (d, 1H, H del C10, *J*=8,88 Hz); 7,83-7,82 (d, 1H, H del C11, *J*=8,88); 7,81-7,80 (d, 1H, H del C12, *J*=8,07); 7,40-7,37 (m, 1H, H del C13, *J*=3,5 Hz; 8,07 Hz); 7,56-7,53 (m, 1H, H del C14, *J*=3,5 Hz; 8,48 Hz); 7,96-7,95 (d, 1H, H del C15, *J*=8,48 Hz); 2,0 (s, 3H, Hs del CH₃); 2,1 (s, 3H, Hs del CH₃).

RMN ¹³C (CCl₃D): δ 96,49 (C1); 131,68 (C2); 125,11 (C3); 65,00 (C4); 67,84 (C5); 62,57 (C6); 150,18 (C7); 106,46 (C8); 157,89 (C9); 119,08 (C10); 133,12 (C11); 128,46 (C11a); 129,23 (C12); 123,83 (C13); 127,72 (C14); 120,16 (C15); 132,20 (C15a); 170,76 y 170,15 (C16 y C17); 20,90 y 20,56 (C18 y C19).

3 Discusión de los Resultados

3.1 Síntesis de reactivos

Comenzamos aquí la discusión de los resultados expuestos en la sección experimental, al inicio se realizan breves comentarios sobre la preparación de los reactivos que serán empleados como sustratos en las reacciones estudiadas con el propósito de obtener los nuevos N y O-N glicósidos.

3.1.1 Síntesis de *endo*-glicales

Los *endo*-glicales derivados de la D-glucosa y D-galactosa se prepararon según técnicas conocidas. Para un estudio completo de la reactividad de los mismos y con el objetivo de tener distintos productos se utilizaron grupos protectores acetilo y bencilo. De manera similar se diseñaron las síntesis de los 2-nitroglicales correspondientes.

3.1.1.1 Modificaciones y detalles de las técnicas originales empleadas

Para sintetizar el tOAcGal y el tOAcGlu se siguieron las metodologías descritas en la sección experimental. Se ensayaron dos vías de síntesis diferentes para lograr el objetivo propuesto: *método A*¹⁰¹ y *método B*¹⁰². La principal diferencia radica en la cantidad de pasos de reacción involucrados. En una se realiza toda la síntesis, desde la D-glucosa o D-galactosa hasta el producto final en una secuencia de reacciones continuas. En la segunda opción se aísla y purifica como intermediario el bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosido.

El método **A** presenta algunos inconvenientes experimentales que a continuación se detallan. Luego de la primera parte, en donde se prepara el bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosido, se trasvasa la mezcla de reacción a otro balón para realizar la reducción con Zn. Es importante remarcar en este caso, que es necesario filtrar esta mezcla de reacción previamente, liberándose así del fósforo rojo. Se utilizó un embudo con lana de vidrio para realizar esta filtración. Luego, se realiza la reacción de eliminación para generar el doble enlace *endo* cíclico donde la agitación debe ser enérgica, utilizándose agitación mecánica. El aislamiento comprende el filtrado del Zn y otros restos de reactivos en exceso. Debido a la naturaleza de la mezcla de reacción, el filtrado de la misma resultó muy lento. Se utilizó una bomba de vacío a 10 mbar. A pesar de esta innovación el filtrado no concluyó antes de las dos horas. Debemos mencionar que esta reacción, luego de optimizar los tiempos de operación, se logró completar la obtención del glical en 12 horas de trabajo.

La segunda de las opciones planteadas (método **B**) permitió obtener el producto deseado en dos días de trabajo. Esta técnica no requiere una agitación mecánica en el primero de los pasos (síntesis de bromuro), pero en la etapa de la reacción de reducción es necesaria la agitación mecánica

vigorosa, ídem método **A**. Una modificación importante con respecto a la síntesis reportada es la cantidad de Zn en exceso empleada. Esta prueba se llevó a cabo basándose en las cantidades de Zn utilizadas en el método **A** (aproximadamente un 30% menos). Ambas síntesis reportan rendimientos finales similares.

La etapa de filtrado, que en el método **A** llevó horas, en este caso se realizó en minutos y el vacío se hizo con una trompa de agua. Esta opción, a pesar de ser más larga, resultó en un trabajo más “limpio” que la descrita antes, debido al aislamiento y purificación del bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosido.

Como activantes del zinc metálico, en ambos métodos, se pueden utilizar soluciones acuosas de sales de Pt o Cu. Debido a los costos y disponibilidad de reactivos, en lugar de utilizar una solución acuosa de cloruro de platínico al 3% se agregó una solución acuosa de sulfato cúprico pentahidratado (27%). Los resultados obtenidos fueron satisfactorios independientemente del método utilizado para sintetizar los tOAcGli.

En la literatura se describe, para el tOAcGlu, una técnica de cristalización del jarabe resultante a partir benceno, éter y hexano. Luego se realizó una recrystalización a partir éter etílico para dar el compuesto esperado. El tOAcGal puede ser purificado mediante una destilación: el mismo comienza a destilar cuando el baño calefactor alcanza una temperatura de 120-140 °C a una presión de 0,1 torr en un equipo de destilación *Kugelrohr*. Aunque las opciones de la destilación y de la cristalización conllevan la utilización de pocos recursos en comparación de una purificación por columna cromatográfica, el calor directo a este tipo de compuestos suele ocasionar su degradación. Por lo tanto, la cromatografía resulta ser una mejor opción de purificación, a pesar del mayor tiempo operacional y costos que conlleva y fue utilizada para la purificación tanto del tOAcGal como del tOAcGlu.

3.1.1.2 Mecanismos de reacción

3.1.1.2.1 Síntesis de bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosido

Para realizar el análisis de los mecanismos, se tomó como referencia a los derivados de la D-glucosa, pero las misma se aplican a los derivados de la D-galactosa.

El primer paso de esta síntesis es la acilación de todos los hidroxilos por el anhídrido acético catalizada por ácido perclórico. Se genera una mezcla de anómeros de la penta-*O*-acetil-D-glucosa: las proporciones α : β estarán condicionadas por la temperatura, el solvente y el catalizador empleados. Luego, por la presencia de fósforo rojo, bromo y agua se forma, in situ, ácido bromhídrico, que será la especie que aporte el bromuro al medio. Se reemplaza así el acetato del

carbono anomérico generando el isómero más estable (α), por efecto anomérico.

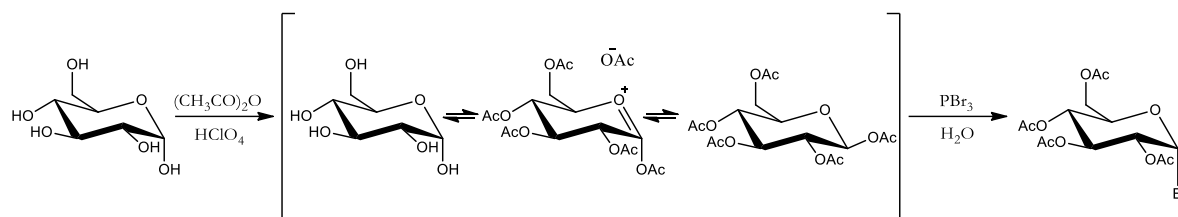


Figura 67. Mecanismo de reacción de síntesis de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranososa

3.1.1.2.2 Reacción de eliminación

El bromo de C1 es altamente reactivo y puede ser fácilmente desplazado por un grupo alcoxilo o inclusive por agua, implicando en ocasiones, una inversión en la configuración. En nuestro caso, el acil-glicosil haluro experimenta una eliminación de Boord¹⁰⁹. esta eliminación de un grupo OR y un halógeno de un β -halo éter se puede llevar a cabo con zinc, magnesio, sodio y otros reactivos. (Figura 68)

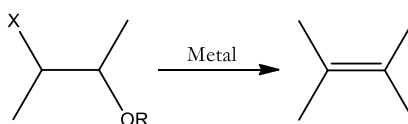


Figura 68. Eliminación de Boord.

Tanto los β -halo éteres y ésteres reaccionan con zinc mediante una eliminación no estereoespecífica. Esta evidencia demostraría un mecanismo E1cB (*elimination conjugate base*) en lugar de E2 debido a la pobre habilidad como grupo saliente del OR o OCOR¹¹⁰.

En esta reacción en particular, se propone que el Zn reacciona con el acil-glicosil haluro generando un reactivo organometálico. La especie ZnBr^+ se elimina impulsando la constitución de un intermediario de carácter aniónico. Luego, se separa el grupo acetilo del carbono 2, formándose el doble enlace y la sal ZnBrOAc (Figura 69).

¹⁰⁹ (a) Swallen, L. C.; Boord, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52, 651; (b) Swallen, L. C.; Boord, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, 53, 1505; (c) Swallen, L. C.; Boord, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 3293.

¹¹⁰ House, R. J. *Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 182.

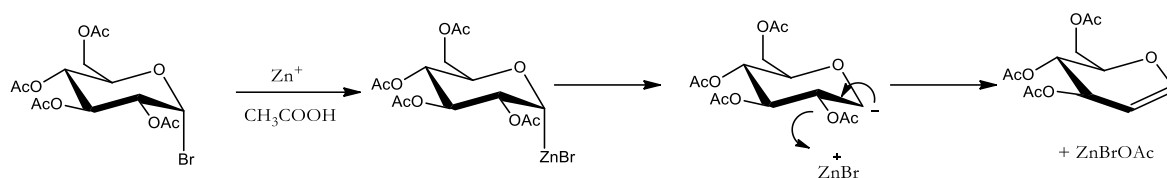


Figura 69. Reacción de eliminación

3.1.2 Síntesis de tOBnGal y tOBnGlu

Los éteres bencilicos se utilizan comúnmente para la protección de los grupos hidroxílicos de los azúcares. Estos grupos protectores poseen la cualidad de ser estables respecto a ácidos y bases. Es importante mencionar que son removidos fácilmente mediante hidrogenación catalítica en condiciones suaves¹¹¹.

La síntesis de estos derivados se puede realizar mediante distintas variantes de la clásica reacción de Williamson¹¹². Estos procedimientos usualmente utilizan costosos solventes anhidros e involucran generalmente procedimientos complejos de aislamiento. Debido a estas dificultades se optó por preparar los derivados bencilados mediante una metodología que utiliza catalizadores de transferencia de fase (PTC).

Las técnicas de catálisis de transferencia de fase que se pueden utilizar involucran un sistema heterogéneo de dos fases. Una de ellas acuosa básica o sólida (NaOH) y la otra orgánica (Tolueno, THF, DMSO) en donde se encuentra el agente alquilante (ClBn, BrBn). Mediante el catalizador de transferencia de fase (ioduro de tetrabutilamonio o sulfato ácido de tetrabutilamonio) se logra que los aniones hidroxílicos generados en la fase acuosa pasen, de forma considerable, a la fase orgánica, en la cual se produce la reacción entre el anión y el agente alquilante para dar el correspondiente éter.

Para optimizar las condiciones de reacción se agregó al sistema alcohol t-amílico. Es conocido que la presencia de un alcohol en estos sistemas altera significativamente los coeficientes de partición de los hidróxidos de amonio cuaternario entre la fase acuosa y un solvente no polar¹¹³. Naturalmente el alcohol a elegir debe ser inerte frente al agente alquilante (XBn), por este motivo se elige al alcohol t-amílico.

Luego de realizar una búsqueda bibliográfica se encontraron en la literatura dos métodos, muy similares, para poder llevar a cabo la síntesis del derivado bencilado del azúcar en un solo

¹¹¹ Green, T.; Wuts, P. G. M. *Protective groups in organic synthesis*, J. Wiley and Sons, NY, **1981**.

¹¹² Glaudemans, C. P. J.; Fletcher, H. G. *Methods Carbohydr. Chem.* **1972**, 6, 373.

¹¹³ Agarwall, B. H.; Diamond, R. M. *J. Phys. Chem.* **1963**, 87, 2785.

paso^{103,114}. Un tercer trabajo realizado describe la alquilación de azúcares utilizando un haluro de alquilo en DMSO y solución acuosa de NaOH al 50%¹¹⁵. El método es sencillo y con buenos rendimientos, sin embargo, este requiere la saponificación previa de los grupos acetilo mediante técnicas conocidas. Esto aumenta los pasos de reacción. Además, utiliza, en una de las últimas etapas del trabajo, DMSO, un solvente de alto punto de ebullición, difícil de eliminar. A continuación, describiremos brevemente los dos primeros trabajos mencionados los cuales se resumen en la *Tabla 7*.

Tabla 7. Comparación de reacciones para la síntesis de tri-O-bencil glicales

	Fase 1	Fase 2	Agente alquilante	Catalizador	Rend. (%)
a	NaOH (50% aq)	Tolueno	BnCl	TBAS	90
b	NaOH (sólido)	THF	BnBr	TBAI	95

El método utilizado, como se detalla en la sección experimental, fue el **a**, debido a la disponibilidad de los reactivos involucrados en la síntesis. Lamentablemente nunca se logró obtener el rendimiento de literatura pese a que se utilizaron todos los reactivos con excelente grado de pureza y se extremaron los cuidados de todas las condiciones de reacción. La purificación se realizó por cromatografía en columna de silica gel usando una mezcla de hexano y acetato de etilo 9:1 como eluyente. A la mezcla de solventes de elución se le agregó 0,1% de trietilamina para evitar la descomposición del producto por catálisis ácida. Se encontró como principal impureza dibencileter, producto secundario de la reacción anteriormente descrita, el que fue separado por cromatografía en columna e identificado por espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

3.1.3 Síntesis de 2-nitroglicales

Los 2-nitroglicales se emplearon como sustratos para la construcción de glicósidos con un enlace C-N en el carbono 2. Estos *endo*-glicales no se han investigado con tanta profundidad como sus análogos no sustituidos. De acuerdo a los estudios realizados hasta la actualidad pueden considerarse como sintones muy útiles en la preparación de derivados de hidratos de carbono. El grupo nitro puede reducirse a amino para dar los 2-deoxiaminoglicósidos.

¹¹⁴ Madhusudan, S.K.; Agnihotri, G.; Negi, D.S.; Misra, A.K. *Carbohydr. Res.*, **2005**, *340*, 1373.

¹¹⁵ Wang, H.; Sun, L.; Glazebnik, S.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2953.

3.1.3.1 Comparación de técnicas reportadas

Se analizaron los diferentes métodos presentados en la introducción, a modo de elegir el sistema más eficiente para realizar la nitración de los *endo*-glicales. Todos los métodos estudiados presentan rendimientos moderados a muy buenos en la síntesis de tOAcGlu-NO₂.

Tabla 8. Condiciones experimentales para la nitración de tri-O-acetil-D-glucal

Método	Agente nitrante	Base	t (hs)	T (°C)	Rend (%)	Formación de otros productos
A ¹⁵	N ₂ O ₄ /O ₂	-	0,2	-80 → 10	99 ^c	<i>di-nitro compuestos y/o 2-nitroso compuestos</i>
B ¹⁶	NOCl/AcOEt	-	23	0 → 25	47 ^c	<i>1-Cl-2-nitroso compuestos</i>
C ¹⁷	BF ₄ NO ₂	DBN	2	-40	65 ^d	-
D ¹⁸	HNO ₃ /Ac ₂ O ^a	Et ₃ N	2	-33	80 ^{a,d}	-
E ¹⁹	- ^b	-	12	50	52 ^c	-
F ²⁰	AgNO ₃ /CH ₃ COCl	-	1	55	67 ^d	<i>2-NO₂-1-acetamidas</i>
G ²¹	TBAN/TFAA	Et ₃ N	1,5	0 → T amb	56 ^d	-

^a Solo se reportan reacciones de nitración de glicales bencilados; los datos en la tabla corresponden a la síntesis de tOBnGlu-NO₂. ^b La síntesis del 2-nitroglicol se realiza a partir de la oxidación de oxazolininas derivadas de 2-acetamido-2-deoxihexosas.

^c El rendimiento reportado es del producto aislado. ^d El rendimiento reportado es del compuesto purificado por columna cromatográfica.

En todos los casos se enfatiza al control de la temperatura como una condición importante para llevar a cabo la reacción: los métodos **A**, **C** y **D** presentan las condiciones más extremas debido a la inestabilidad de sus intermediarios. El método **D** sólo fue reportado para glicales protegidos por grupos bencilos, esto se debe a que las condiciones ácidas más fuertes producen la descomposición de glicales protegidos con grupos más lábiles, tal como los grupos acetilos. La síntesis de 2-nitroglicales por el método **E** se lleva a cabo por la oxidación exhaustiva de oxazolininas derivadas de 2-acetamida-2-deoxihexosas. Esta reacción solo fue reportada para la síntesis de 2-nitroglicales protegidos con grupos acetilos.

Se descartaron los sistemas reportados que presentaron formación de subproductos: **A**, **B** y **F**. El tetróxido de dinitrógeno, agente nitrante del método **A**, es sensiblemente dependiente del solvente y la temperatura empleados, y su mínima variación puede conllevar a la formación de varios productos no deseados: compuestos di-nitrados o 2-nitro-1-nitroso compuestos. Trabajos posteriores, indicaron la formación de estos subproductos y un rendimiento bajo del 2-nitroglicol esperado. En el caso del método **B**, el uso de cloruro de nitrosilo en acetato de etilo como agente nitrante produce la formación de dímeros **II**, tal como se puede observar en la Figura 70. Los autores explican que dejando la reacción más tiempo, se produce la eliminación del cloro, formándose así el doble enlace. Aun así, el intermediario no reacciona totalmente, provocando la disminución en

los rendimientos de la reacción.

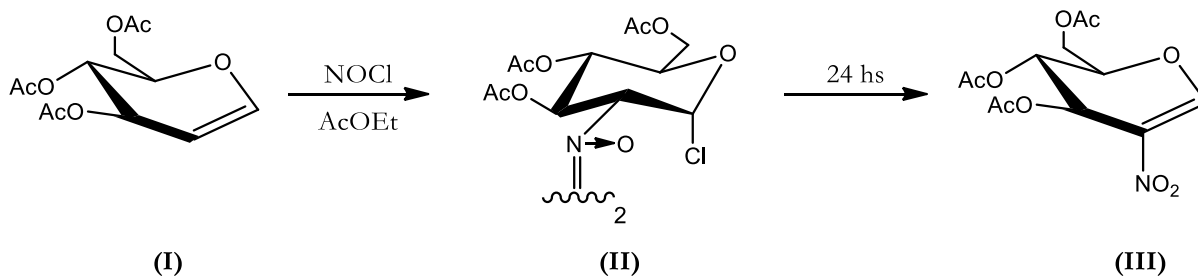


Figura 70. Síntesis de 2-nitroglicales utilizando cloruro de nitrosilo

En el caso del sistema **F** (Figura 71), el agente nitrante se genera *insitu* por la reacción del cloruro de acetilo y nitrato de plata. En orden de facilitar la eliminación, aumentaron la temperatura a 55°C, disminuyendo así la formación de los compuestos del tipo 2-nitro-1-acetamidas (**I**) y aumentando el rendimiento de las 2-nitro olefinas (**II**). Sin embargo, se observó la aparición del subproducto y sus respectivos diastereoisómeros, haciendo la purificación cromatográfica del producto deseado muy difícil.

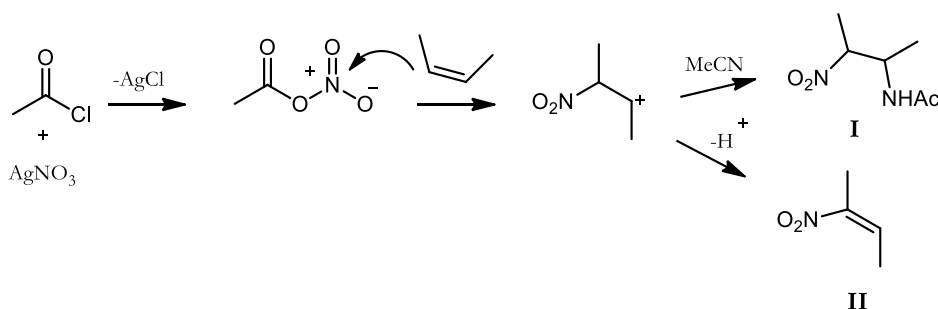


Figura 71. Nitración de olefinas con $\text{AgNO}_3/\text{CH}_3\text{COCl}$

El método utilizado en el presente trabajo está basado en el *método G*. Si bien, como se puede observar en la Tabla 8, el rendimiento reportado para la síntesis de tOAcGlu- NO_2 es moderado, los autores lo utilizaron también para nitrar glicales con variados grupos protectores tal como: *O*-Me, *O*-Bn y *O*-TBPDS, además de extrapolar el sistema a olefinas derivadas de otros compuestos, obteniendo rendimientos buenos y sin presentar formación alguna de subproductos. Uno de los objetivos específicos de este trabajo fue estudiar y variar las condiciones de este sistema con el fin de aumentar los rendimientos, como se verá a continuación.

3.1.3.2 Detalles experimentales y modificaciones a la técnica empleada

En el sistema elegido, el agente nitrante, trifluoroacetato de nitronio, se genera *in situ* (Figura 72) y reacciona con el doble enlace para formar la especie **A**, vía un carbocatión (Figura 73).

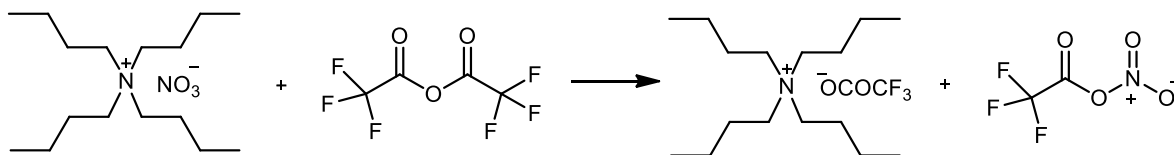


Figura 72. Formación del agente nitrante

La reacción fue monitoreada por CCD, una vez consumido el glicol de partida, se agregó un equivalente de trietilamina para eliminar el trifluoroacetato y formar la nitroolefina (**B**).

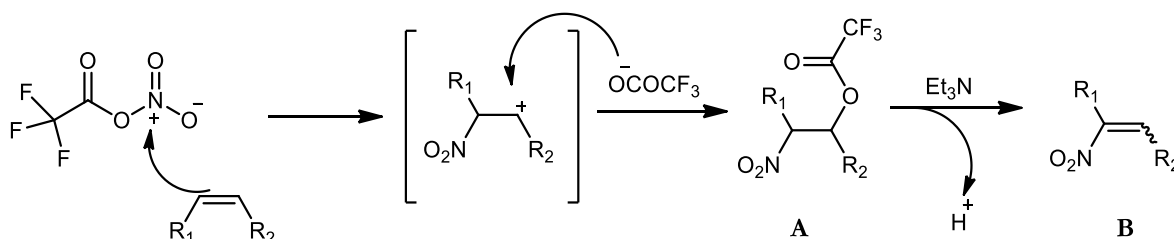


Figura 73. Síntesis de nitroalquenos

Se decidió utilizar 1,5 equivalentes de nitrato de tetrabutilamonio y de anhídrido trifluoroacético a diferencia de la técnica original, que emplea 1,1 equivalentes de estos reactivos por equivalente de glicol empleado. En nuestra experiencia, el aumento de anhídrido trifluoroacético elude su disminución por descomposición a ácido trifluoroacético, causada por hidrólisis. En la Tabla 9 se puede observar el aumento gradual de los rendimientos obtenidos en este trabajo (II) en comparación a los obtenidos con el uso de la técnica original (I).

Tabla 9. Rendimientos de la nitración

Sustrato	Rend. I (%)	Rend. II (%)
tOBnGal	62	71
tOBnGlu	62	70
tOAcGal	68	75
tOAcGlu	56	78

Tal como fue reportado en los trabajos citados anteriormente en esta sección, los 2-nitroglicales son propensos a la descomposición. Es por eso que durante el aislamiento se controló la temperatura, manteniendo al solvente de extracción y la solución y el agua de lavado entre 5 y 10°C. La purificación por cromatografía en columna se realizó a temperatura ambiente y no se observó la descomposición del producto. Sin embargo, algunos autores han tenido especial cuidado en la purificación por cromatografía en columna, realizándola entre -15 y 0°C.

3.1.3.3 Análisis espectroscópico de los productos obtenidos

Se analizaron los 2-nitroglicales sintetizados por espectroscopía de RMN mediante los espectros de ^1H y ^{13}C y los bidimensionales gHSQC y gCOSY. A continuación, se muestran los análisis del 2-nitroglicol protegido con grupos bencilo (tOBnGal- NO_2), y otro con grupos acetilo (tOAcGlu- NO_2). En la *Figura 74* se muestra el espectro ^{13}C del tOBnGal- NO_2 . En él se puede observar la señal característica del C1 a 154,5 ppm, la señal del carbono unido al grupo nitro (C2) a 130,66 ppm, y la desaparición completa de los carbonos olefínicos del sustrato empleado (tOBnGal).

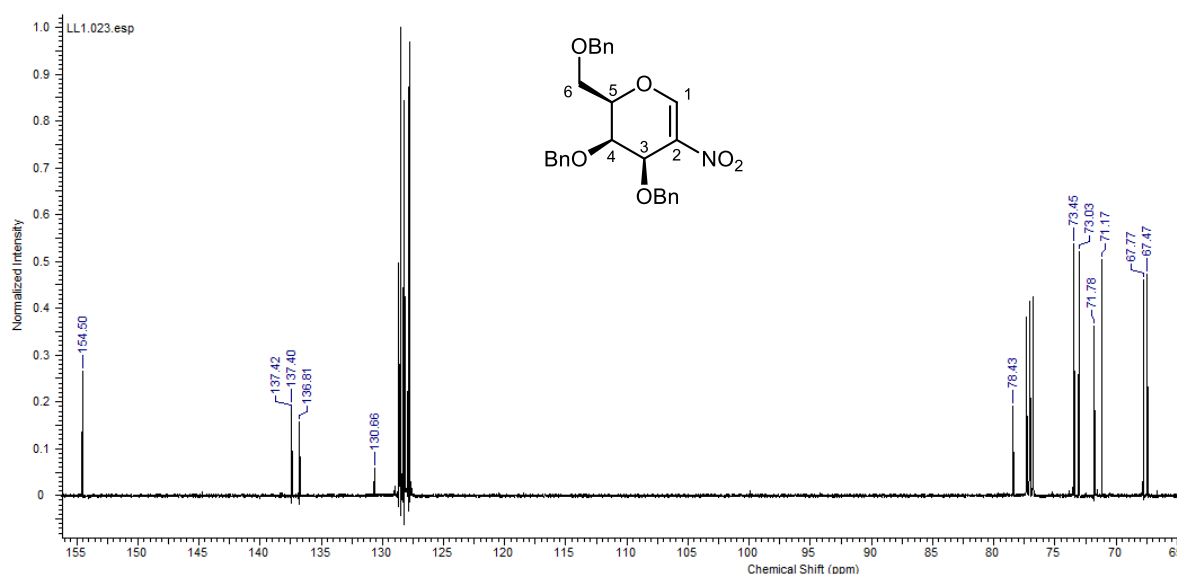


Figura 74. Espectro ^{13}C de tOBnGal- NO_2

A campos más bajos entre 137-136 ppm se observan las 3 señales correspondientes a los carbonos, que no tienen hidrógenos unidos, de los anillos aromáticos. A su derecha, están todas las señales de los carbonos aromáticos restantes. A campos más altos se observa una señal a la izquierda de las señales del solvente (77 ppm, CDCl_3) y otras 6 señales a la derecha, correspondientes a los 3 carbonos de los $-\text{CH}_2$ de los grupos bencilos y los C3, C4, C5 y C6. Las señales fueron adjudicadas según se muestra en el espectro gHSQC (*Figura 75*). Podemos concluir que el espectro corresponde al producto esperado.

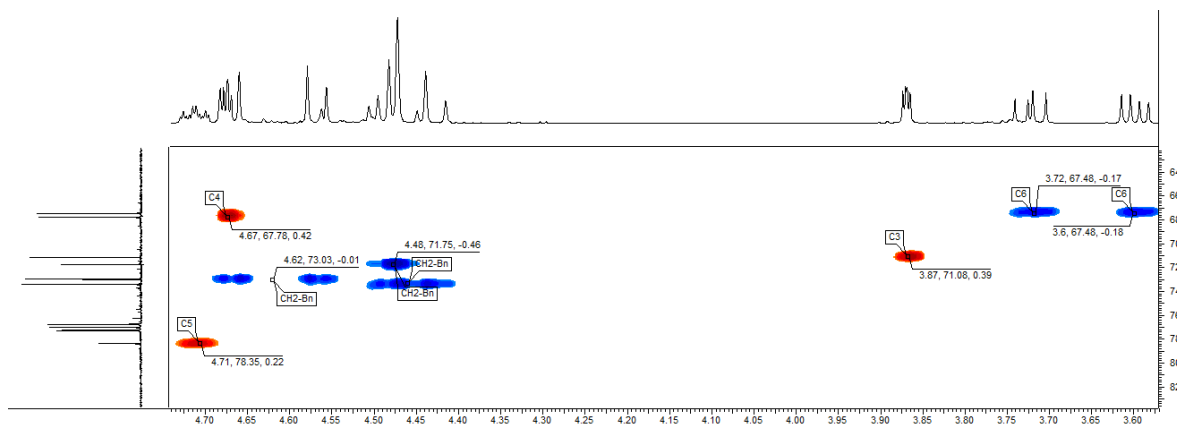


Figura 75. Espectro gHSQC del tOBnGal-NO₂. ¹H: 3,60-4,70 ppm; ¹³C: 64-90 ppm.

En la Figura 76 se observa el espectro ¹³C del tOAcGlu-NO₂. Se pueden observar las señales características del C1 a 155,34 ppm y el la del C2 a 128,02 ppm. A campos más altos se pueden ver las tres señales correspondientes a los metilos de los grupos acetilos (entre 20 y 21 ppm).

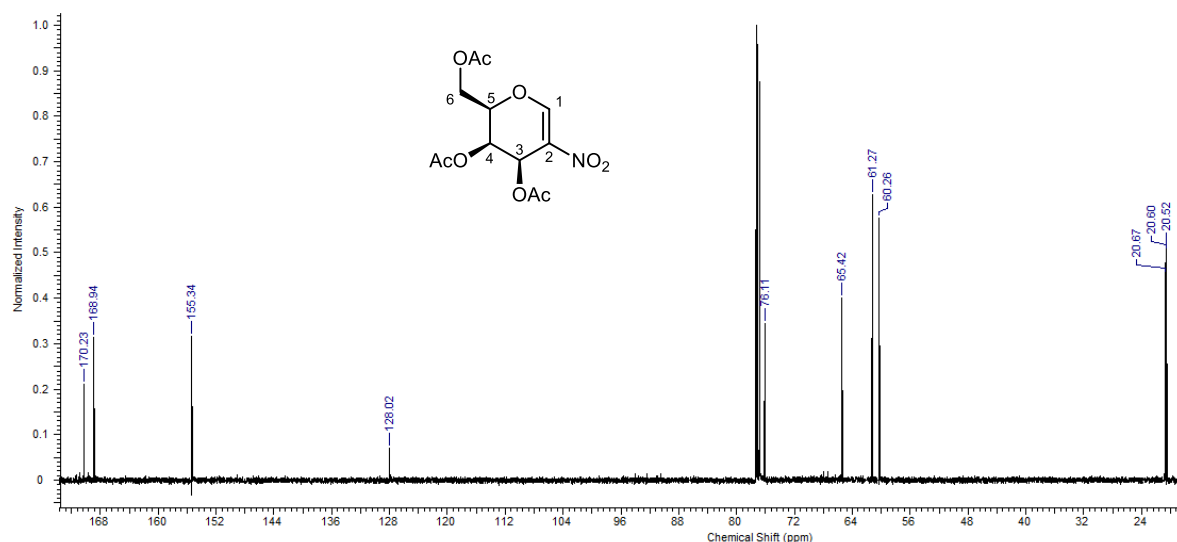


Figura 76. Espectro ¹³C de tOAcGlu-NO₂

Mediante el análisis del espectro de RMN ¹H del producto, se puede determinar la conformación mayoritaria del mismo en solución (Figura 77).

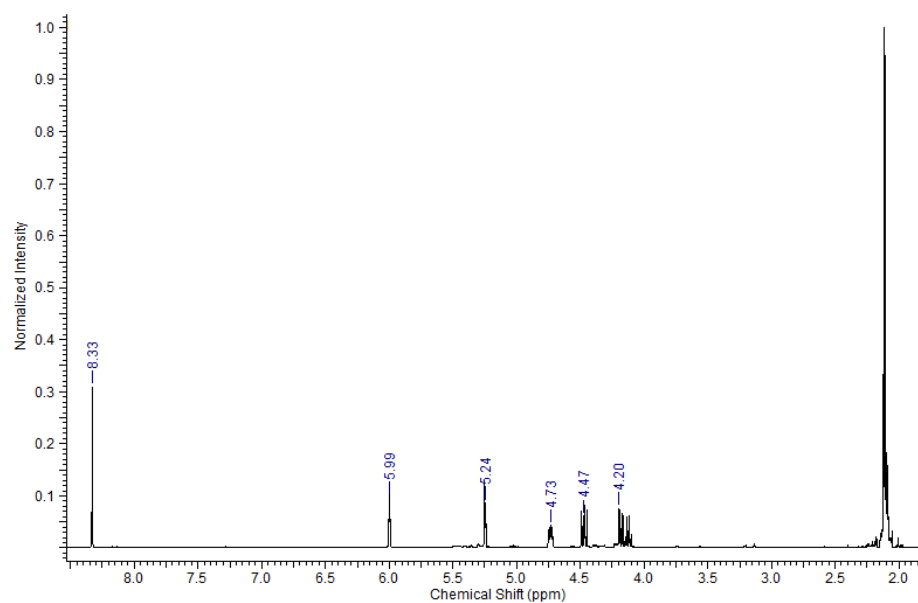


Figura 77. Espectro ^1H de $t\text{OAcGlu-NO}_2$

Si ampliamos el espectro podemos ver las señales de los hidrógenos unidos al carbono 4 (Figura 78, derecha) y al carbono 3 (Figura 77, izquierda).

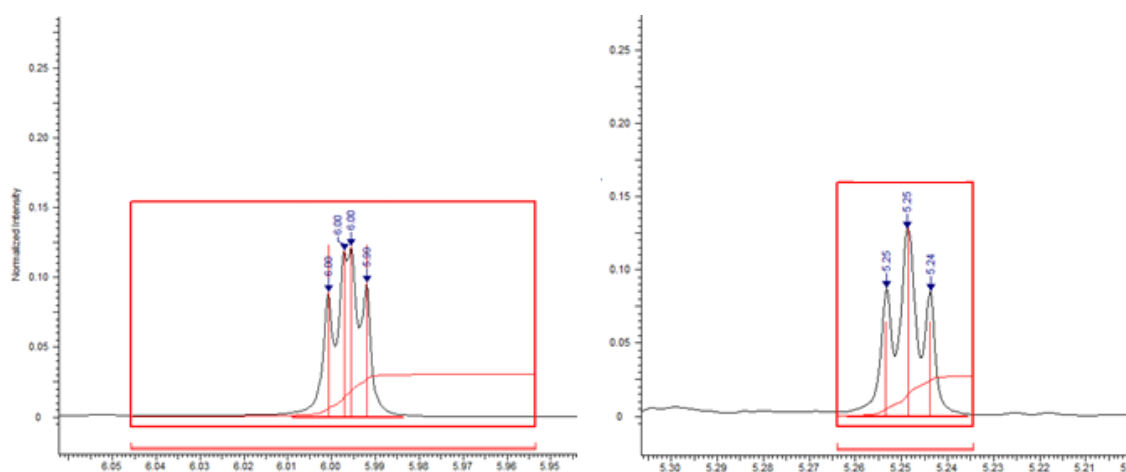


Figura 78. Ampliación del espectro ^1H de $t\text{OAcGlu-NO}_2$

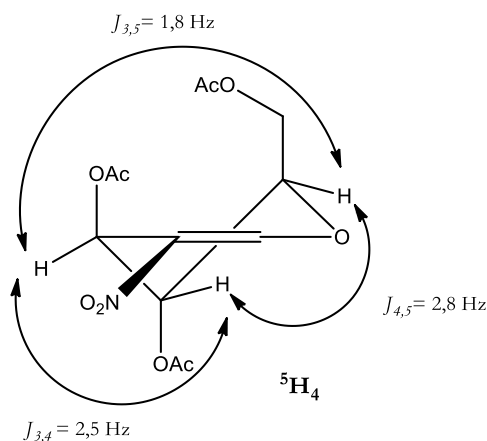


Figura 79. Posible conformación mayoritaria del *t*OAcGlu-NO₂

La constante de acoplamiento relativamente pequeña entre los hidrógenos vecinos 3-H y 4-H ($J_{3,4} = 2,5$ Hz) y entre el 4-H y 5-H ($J_{4,5} = 2,8$ Hz); y el acoplamiento excepcionalmente grande entre los hidrógenos 3-H y 5-H ($J_{3,5} = 1,8$ Hz) es consistente con la propuesta de conformación 5H_4 (Figura 79). El acoplamiento entre 3-H y 5-H es un ejemplo de acoplamiento “W”. Este se debe a un alineamiento (Figura 80) de los enlaces, en el que los fragmentos H-C-C y C-C-H son cercamente coplanares. Estos hidrógenos pueden llegar a tener constantes de acoplamiento muy elevadas, que dependerán de la rigidez del sistema¹¹⁶.

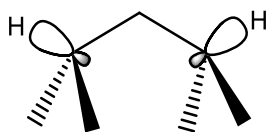


Figura 80. Alineamiento de enlaces: acoplamiento W

La determinación de las conformaciones mas abundantes de los 2-nitroglicales será importante en la próxima sección, donde se estudiará la reactividad de éstos. Mediante espectroscopia de RMN en ciertas condiciones es factible analizar la abundancia conformacional, y esta puede estar relacionada con su reactividad favoreciendo ciertos mecanismos e imponiendo selectividad, en particular estereoselectividad.

¹¹⁶ Kreilick, R. W.; Becher, J.; Ullman, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5121.

3.2 Estudio de la reactividad de 2-nitroglicales

Con el objetivo de sintetizar nuevos 2-nitroglicósidos, se llevaron a cabo reacciones de adición utilizando dioles como nucleófilos. Debido a que estas reacciones de adición de los nucleófilos están condicionadas por los grupos protectores de los sustratos, esta sección se dividirá en dos partes: los 2-nitroglicales bencilados y acetilados.

3.2.1 Adición de dioles a 2-nitroglicales bencilados

Varios catalizadores han sido presentados en literatura como muy buenos para las adiciones de Michael de tri-*O*-Bn-2-nitro-glicales¹¹⁷. El problema principal de esta reacción radica en la formación de diferentes diastereoisómeros y anómeros. Para poder controlar la estereoselectividad y diastereoselectividad de esta reacción, se llevó a cabo una reacción modelo, para comparar los catalizadores.

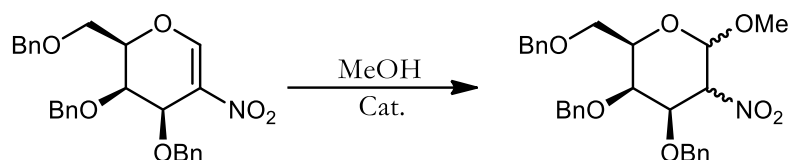


Figura 81. Reacción modelo de adición de Michael a *t*OBnGli-NO₂

Se realizaron ensayos empleando organocatalizadores básicos, aminas, hidruros y alcóxidos como se ilustra en la siguiente tabla.

Tabla 10. Condiciones de la reacción modelo

	Catalizador	t (h)	Rend. (%)	Proporción $\alpha:\beta$
1	DMAP	2	75	sólo isómero β
2	<i>t</i> BuOK	3	72	8:1
3	Et ₃ N	2,5	90	1:8
4	NaH	2	92	9:1

Por razones estereoelectrónicas, la adición de nucleófilos al tri-*O*-bencil-2-nitro-D-galactal en la conformación ⁴H₅ (Figura 82) debería ocurrir por el lado α ¹¹⁸. Para probar esto, a una solución de *t*OBnGal-NO₂ (0,0461 mmol) en 2,0 ml de diclorometano a temperatura ambiente, se agregó

¹¹⁷ Delaunay, T.; Poisson, T.; Jubault, P.; Pannecoucke, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 7525.

¹¹⁸ Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*. Pergamon Press, Oxford, **1983**.

0,5 mmol de metanol y 5% mol de terbutóxido de potasio. El producto de esta reacción fue el esperado glicósido α (Tabla 10, *entrada 2*), y se obtuvo con muy buen rendimiento. Sin embargo, cuando esta reacción se llevó a cabo utilizando exceso de metanol en presencia de trietilamina como base, bajo las mismas condiciones de reacción, se aisló el isómero β como producto predominante (Tabla 10, *entrada 3*). Cabe destacar que, bajo ambas condiciones, no se obtuvieron ninguno de los diastereoisómeros: α -talo y β -talo (Figura 83).

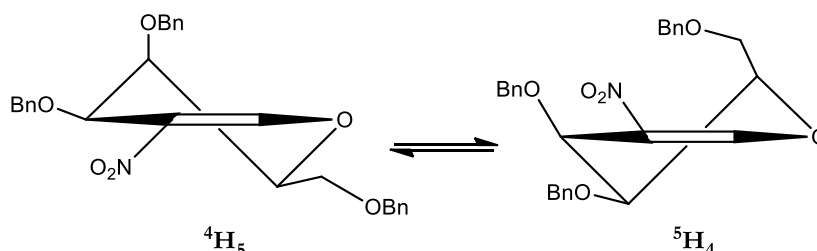


Figura 82. Posibles conformaciones del *tOBnGal-NO₂*

Estos resultados implican que la presencia de la amina como base desde el lado β está cinéticamente favorecido, posiblemente debido a la interacción del hidrógeno del alcohol empleado con los oxígenos unidos a los carbonos 4 y 6 del derivado de la D-galactosa (*intermediario β* , Figura 76), o porque la conformación preferencial del 2-nitroglicol es 5H_4 . Luego, por razones estereoelectrónicas y/o termodinámicas, el intermediario β se transforma por protonación al glicósido β esperado, dejando al grupo nitro en la posición ecuatorial. Esta observación es confirmada cuando se utiliza 4-(dimetilamino)-piridina como catalizador (Tabla 10, *entrada 1*).

En cambio, con una base fuerte, como por ejemplo un alcóxido de sodio o potasio, o hidruro de sodio (Tabla 10, *entrada 4*), el oxígeno del nucleófilo ataca al conformero 4H_5 por el lado α (*intermediario **A α*** , Figura 83), obteniendo como producto el glicósido α .

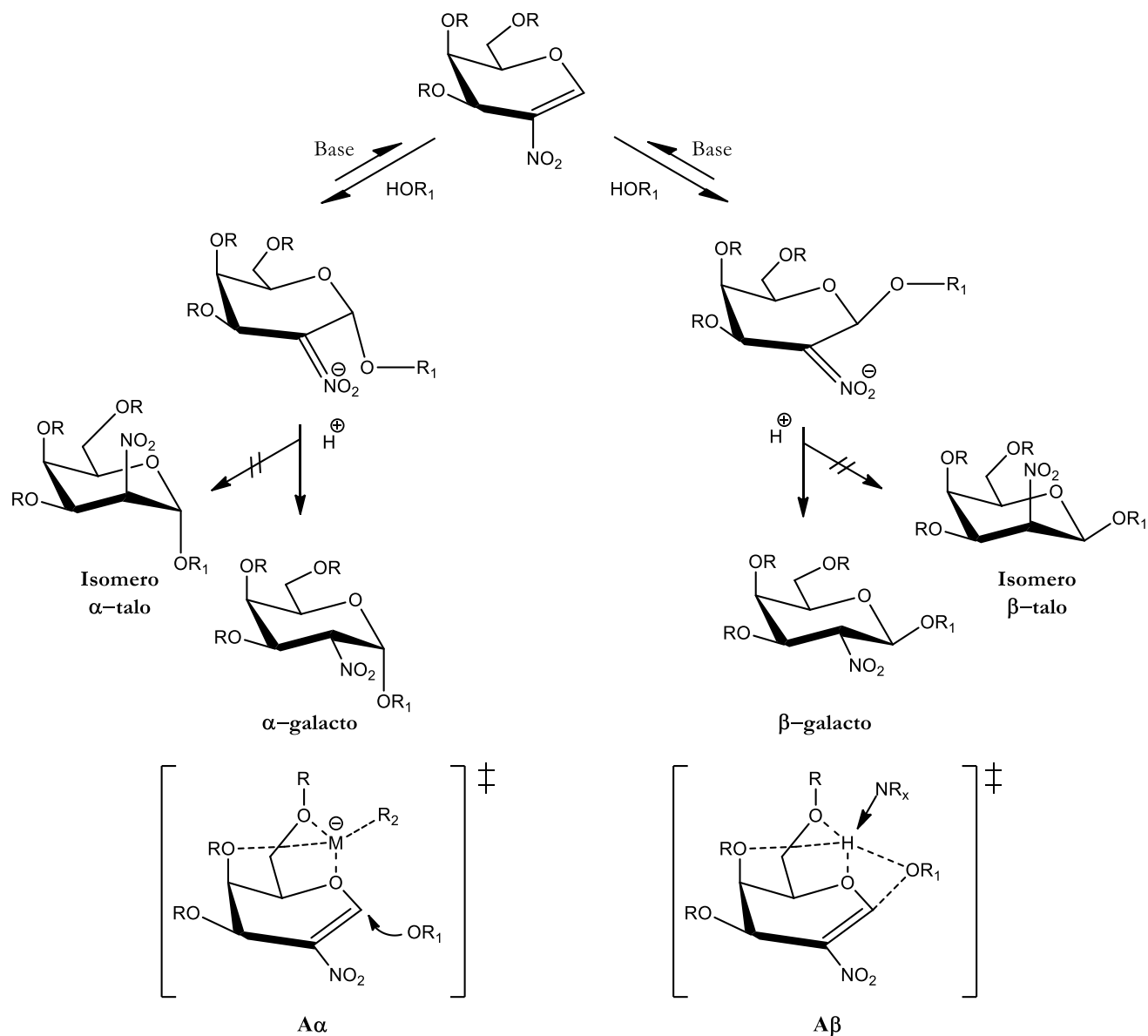


Figura 83. Esquema de la reacción de adición de alcoholes a *t*OBnGal-NO₂

Por los resultados obtenidos llevando a cabo la reacción modelo, se decidió utilizar al hidruro de sodio para obtener glicósidos α en la reacción de *t*OBnGal-NO₂ con dioles, y DMAP para obtener los glicósidos β. En la Tabla 11 se muestran las condiciones de reacción y los rendimientos.

Tabla 11. Adición de dioles a *t*OBnGal-NO₂

	Nucleófilo	Catalizador	Tiempo (h)	Rend. (%) ^a	$\alpha:\beta$
1		DMAP	2	68	β
2		NaH	3	85	8:1
3		DMAP	3,5	71	β^b
4		NaH	3	86	8:1 ^b
5		DMAP	2,5	62	2:8 ^b
6		NaH	4	78	8:2 ^b

^a Rendimientos de productos purificados por cromatografía en columna. ^b Productos separados por cromatografía en columna flash. El cálculo de la proporción $\alpha:\beta$ se realizó en base a las masas obtenidas de cada producto.

El uso de nucleófilos más grandes favorece la estereoselectividad de la adición de Michael: mientras que con el 1,10-decanodiol se obtiene sólo el isómero β cuando se utiliza la DMAP como catalizador (Tabla 11, *entrada* 3), la reacción con el 1,3-propanodiol da mayormente el glicósido β , pero se observa la presencia del glicósido α como producto minoritario (Tabla 11, *entrada* 5).

Uno de los objetivos impulsores de la realización de las reacciones de Michael con dioles, además de no estar descriptos en literatura actualmente, fue la posible síntesis de dímeros unidos por el diol en los carbonos anoméricos. Se realizaron varias pruebas, pero sin resultados favorables. Si bien los 2-nitroglicales son los precursores ideales para la síntesis de nuevos 2-N-glicósidos, uno de los mayores inconvenientes de utilizarlos como sustratos es su inestabilidad, lo que limita a las pruebas de reacción.

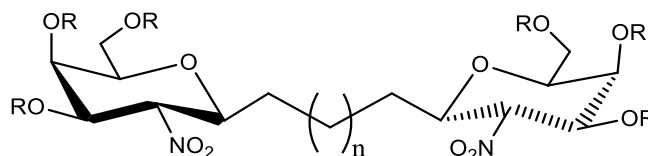


Figura 84. Estructura de disacáridos unidos por el C1

3.2.1.1 Análisis estructural de los productos obtenidos

Se realizó el análisis estructural por espectroscopía ^1H , ^{13}C , gHSQC y gCOSY de los glicósidos sintetizados que tienen al 1,5-pentanodiol como sustituyente.

En la *Figura 85* observa una ampliación del espectro ^1H del isómero α del glicósido sintetizado. La señal del hidrógeno unido al C1 se puede ver a 4,70 ppm como un doblete y que

tiene una constante de acoplamiento de 8,0 Hz. A campos más bajos se puede observar la señal correspondiente al hidrógeno unido al C1 del isómero minoritario β ; la señal de este hidrógeno en un doblete que está a 5,30 ppm y tiene una constante de acoplamiento de 4,12 Hz. Por integración de las señales, la proporción $\alpha:\beta$ es de 9:1 y se corresponde con lo esperado. La constante de acoplamiento entre los hidrógenos unidos al C2 (multiplete a 4,85 ppm) y al C3 (10,76 Hz), nos confirma la posición ecuatorial del grupo nitro unido al C2.

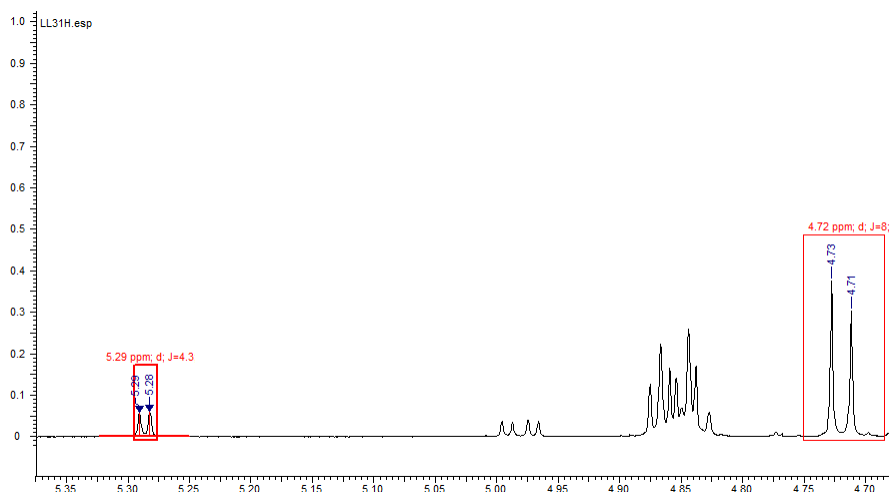


Figura 85. Espectro de 1-O-(1,5-pentanodiol)-3,4,6-tri-O-bencil-2-deoxi-2-nitro- α -D-galactopiranosas

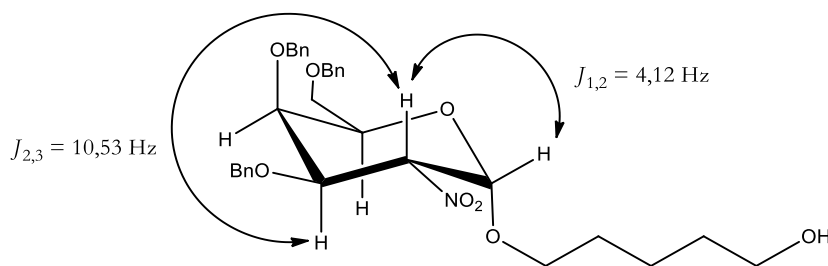


Figura 86. Estructura del α -glicósido

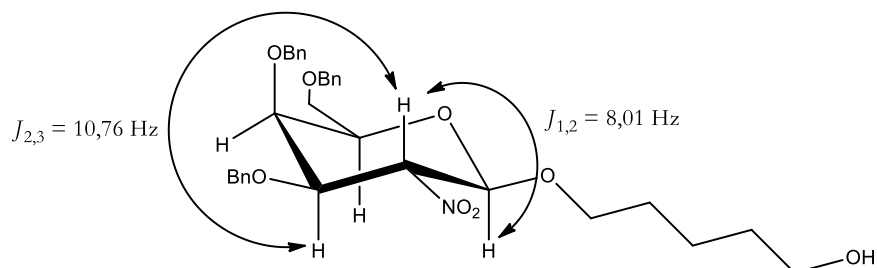


Figura 87. Estructura del β -glicósido

De la misma manera que se realizó para el isómero α , se analizó al glicósido β . En la Figura

88 se puede ver una ampliación del espectro gHSQC, donde se ve la señal C1-H1 a 5,21 ppm (^1H) y 97,77 ppm (^{13}C) que corresponde al isómero β , y la señal menos intensa a 4,62 ppm (^1H) y 100,15 ppm (^{13}C) correspondiente a C1-H1 del glicósido α . Por integración de las señales del espectro ^1H la proporción $\alpha:\beta$ es 0,5:9,5. En el espectro bidimensional se ve claramente una señal 4,90 ppm (^1H) y 80,2 ppm (^{13}C) correspondiente al C2-H2; esta señal en el espectro horizontal ^1H se observa como un doble-doble y las constantes de acoplamiento de este hidrógeno con el H-1 y H-3 son 4,25 Hz y 10,76 Hz respectivamente. Estos datos corresponden al grupo nitro en posición ecuatorial, al igual que en el isómero α .

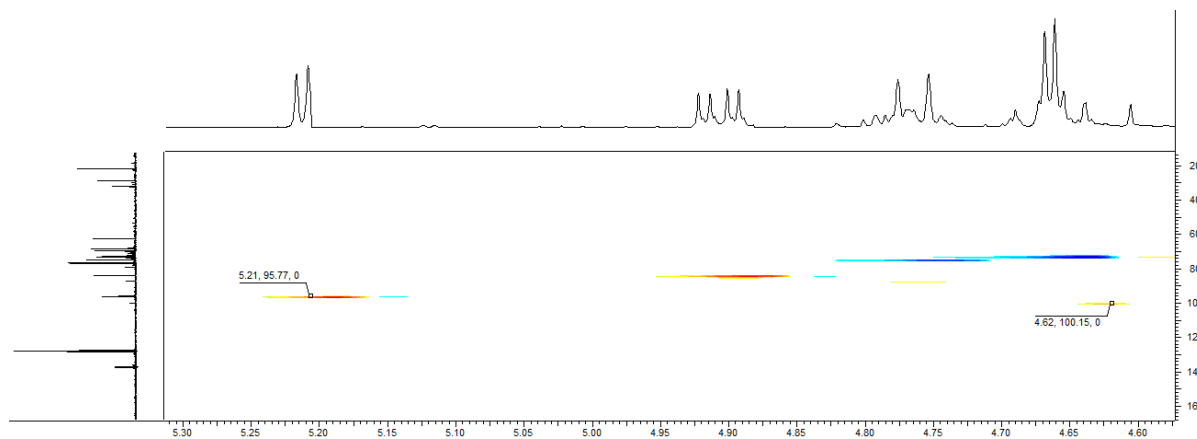


Figura 88. Ampliación del espectro gHSQC del β -glicósido

3.2.2 Adición de dioles a 2-nitroglicales acetilados

Cuando se llevaron a cabo las reacciones de adición con 2-nitroglicales protegidos con grupos $-\text{OAc}$, se observaron dos clases de productos diferentes, a diferencia de las reacciones de los 2-nitroglicales bencilados: los productos de adición simple y los productos de reordenamiento de Ferrier. En la Figura 89 se observa el esquema de la reacción y los posibles productos.

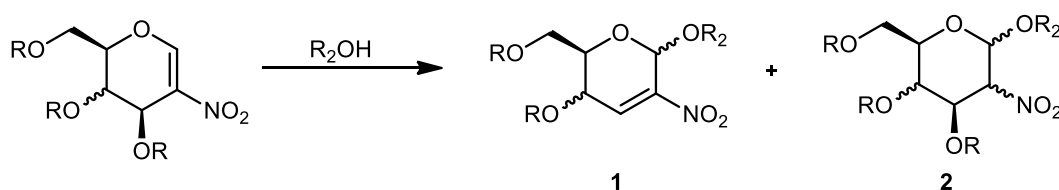


Figura 89. Esquema de reacción de $t\text{OAcGli-NO}_2$ con alcoholes

Como se hizo previamente con los $t\text{OBnGli-NO}_2$, se procedió a probar diferentes catalizadores para buscar el óptimo en la reacción de estos 2-nitroglicales con metanol a temperatura ambiente. En primer lugar, en un tubo de reacción se añadieron 2,0 ml de una solución 0,1 M de $t\text{OAcGal-NO}_2$, 5% equiv-mol de Et_3N con jeringa Hamilton y exceso de metanol. Como se observa en la Tabla 12 (entrada 1), el producto mayoritario de esta reacción fue la adición simple

al tOAcGal-NO₂ y la reacción es estereoselectiva dando exclusivamente un único anómero, el β.

Lamentablemente, el procedimiento de purificación de este compuesto se hizo muy engorroso, por lo que no se pudo separar del producto de reordenamiento de Ferrier, sin embargo, se pudo calcular las proporciones de los productos por espectroscopía de resonancia magnética nuclear como se ilustran en la tabla a continuación.

Tabla 12. Reacción de adición de MeOH a tOAcGal-NO₂ con diferentes catalizadores

	Catalizador	Tiempo (h)	Proporciones (1:2)	Rendimiento (1:2)	Relación Anomérica (α:β)
1	Et ₃ N	2	1:2	17:41	β
2	<i>t</i> BuOK	Descomposición de reactivo			
3	DMAP	2	1:0	78:0	α
4	PPY	1,5	1:0	77:0	α
5	NaH	2	1:0	68:0	α

Llevando a cabo la reacción en las mismas condiciones, pero utilizando terbutóxido de potasio como catalizador (Tabla 12, entrada 2), se observa, durante el transcurso de la reacción, la formación de productos más polares (por CCD), esto se debe a la desprotección del sustrato.

La reacción con organocatalizadores tal como DMAP o PPY (Tabla 12, entradas 3 y 4), da únicamente el producto de reordenamiento de Ferrier. La selectividad de esta reacción puede explicarse en términos del rol del organocatalizador, que se enlaza al C1 por el lado β de una manera pseudo-axial para desplazar al grupo acetato por un mecanismo S_N2 (Figura 90).

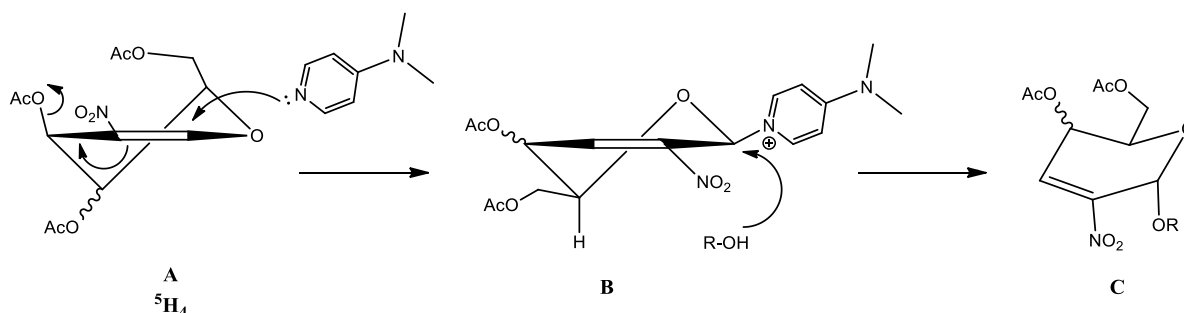
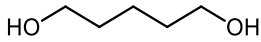



Figura 90. Posible mecanismo de adición a tOAcGli-NO₂ catalizado por DMAP

Como se puede observar en la Tabla 12 (entrada 5), el uso de hidruro de sodio como catalizador también hace estereoselectiva a la reacción en la posición α a los productos de reordenamiento de Ferrier. Sin embargo, el rendimiento de la reacción es levemente menor.

Tabla 13. Resultados de reacción de adición de dioles a tOAcGal-NO₂

	Nucleófilo	Catalizador	Tiempo (h)	Producto mayoritario ^a	Rend. (%) ^b	α:β
1		<i>t</i> BuOK		Descomposición de sustrato		
2		NaH	2,5	1	60	8:2
3		DMAP	1	1	75	9:1
4		Et ₃ N	2,5	2	20:40 ^c	β
5		NaH	1,5	1	56	8:1
6		DMAP	2	1	62	9:1

^a 1: producto de reordenamiento de Ferrier. 2: producto de adición simple. ^b Rendimientos de productos aislados. ^c Rendimiento de productos 1:2 purificados por cromatografía en capa delgada.

En la Tabla 13 se describen las condiciones de reacción para la reacción de tOAcGal-NO₂ con 1,5-pentanodiol y 1,10-decanodiol. Como se esperaba, con el organocatalizador y con hidruro de sodio sólo se obtuvo el isómero α. Utilizando la amina de catalizador, se volvió a obtener una mezcla de reacción del producto de adición simple y del producto de reordenamiento de Ferrier como minoritario. Esto nos dice también que el cambio de tamaño del nucleófilo no es una variable que favorezca a la obtención de los productos de Ferrier.

3.2.2.1 Análisis espectroscópico de los productos obtenidos

Los compuestos sintetizados se han analizado por espectroscopía de RMN. A modo de ejemplo, se muestra a continuación el espectro de ¹³C del producto de tOAcGal-NO₂ con el 1,2-pentanodiol. El espectro presenta una señal 132,65 ppm correspondiente al C3 olefínico, y la desaparición del pico a 154-155 ppm correspondiente al C1 sp² del 2-nitrogalactal de partida. También se pueden observar sólo 2 señales a campos más bajos (170,52 y 169,73 ppm) correspondientes a los carbonilos de los grupos acetilos remanentes. El C2 del glicósido, que contiene el grupo -NO₂ y no está unido a ningún hidrógeno, se puede ver como una señal pequeña a 128,12 ppm, característica de todos los 2-nitroglicales. A 93,33 ppm se ve la señal del C1, que está unido al nucleófilo. Como se advirtió anteriormente, el producto es el del reordenamiento de Ferrier.

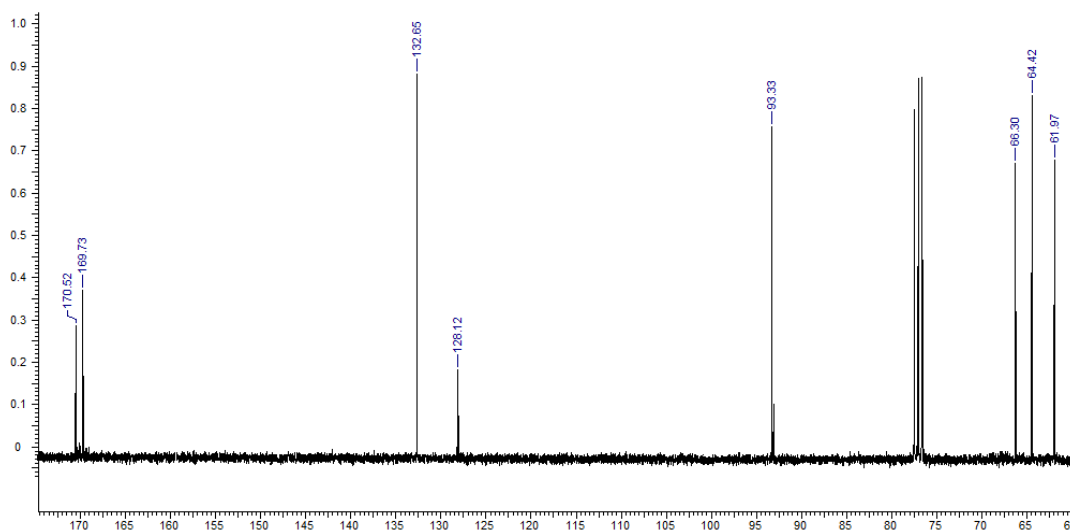


Figura 91. Espectro ^{13}C del glucósido α .

Si ampliamos la zona del espectro en donde se encuentra la señal adjudicada al C1 se puede observar otra señal más pequeña a campos más altos. Esta señal es la del carbono anomérico del isómero β . Como se puede apreciar, por las alturas de las señales, corresponde al producto minoritario de la reacción.

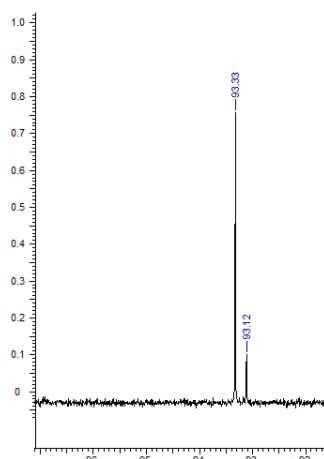


Figura 92. Ampliación del espectro ^{13}C en las señales de los C anoméricos

3.2.3 Uso de catalizadores heterogéneos magnéticamente separables

La separación magnética es una alternativa atractiva en comparación a la filtración y a la centrifugación, previene la pérdida de catalizador y, por lo tanto, el catalizador puede reutilizarse. Estas características son ideales para la química verde¹¹⁹. Las espinelas de cobre y hierro han sido reconocidas en los últimos años como catalizadores muy útiles en la síntesis orgánica¹²⁰. En nuestro

¹¹⁹ Shylesh, S.; Schünemann, V.; Thiel, W. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3428.

¹²⁰ (a) Parella, R.; Naveen, K. A.; Babu, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1738; (b) Jiao, H.; Jiao, G.; Wang, J. *Synth. React. Inorg. M.*

laboratorio buscamos métodos catalíticos amigables con el medio ambiente¹²¹, por lo que decidimos investigar estas espinelas como catalizadores de la reacción de 2-nitroglicales con nucleófilos con oxígenos y con azufre.

3.2.3.1 Reacción modelo y comparación con otros catalizadores

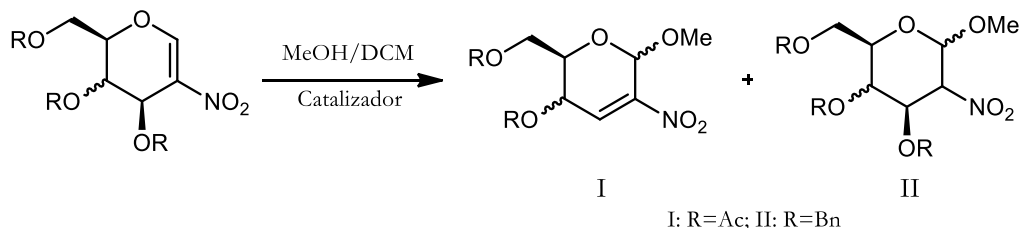


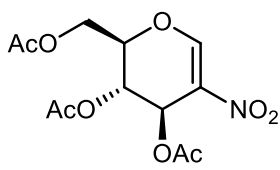
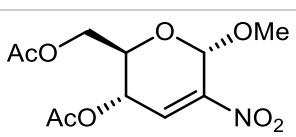
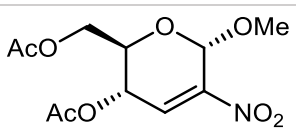
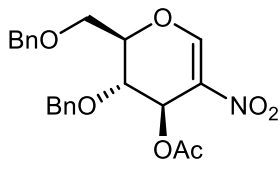
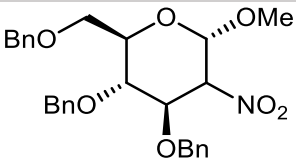
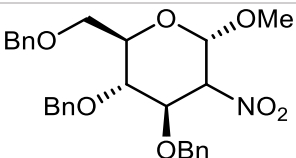
Figura 93. Reacción de referencia para la adición de nucleófilos a los 2-nitroglicales

A diferencia del estudio de adición de alcoholes a 2-nitroglicales de la sección anterior, se decidió utilizar tOAcGlu-NO₂ en lugar de tOAcGal-NO₂ para investigar el efecto del catalizador. Se llevó a cabo una reacción modelo (Figura 93) a temperatura ambiente utilizando diferentes catalizadores: en primer lugar, se utilizó trietilamina como base para la adición de metanol al 2-nitroglicol, dando como producto mayoritario la adición simple del nucleófilo, tal como ocurrió para la adición al derivado de la D-galactosa. Desafortunadamente, con el uso de terbutóxido de potasio, la reacción fue lenta y en el transcurso de la reacción se observa, por CCD, la descomposición del reactivo: esto se debe a la desprotección parcial de los 2-nitroglicales. Luego, como se hizo en las secciones anteriores, se utilizaron organocatalizadores tal como DMAP y PPY: ambos catalizadores promueven la reacción de adición de Michael para los 2-nitroglicales protegidos con bencilos (Tabla 14, entradas 5 y 6), y el reordenamiento de Ferrier cuando están protegidos con grupos acetilos (Tabla 14, entradas 3 y 4).

2012, 43, 131.

¹²¹ (a) Santiago, C. C.; Lafuente, L.; Bravo, R.; Díaz, G.; Ponzinibbio, A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 3739; (b). Lafuente, L.; Díaz, G.; Bravo, R.; Ponzinibbio, A. *Lett. Org. Chem.* **2016**, 13, 195; (c) Díaz, G.; Ponzinibbio, A.; Bravo, R. *Carbohydr. Res.* **2014**, 393, 23; (d) Díaz, G.; Ponzinibbio, A.; Bravo, R. D. *Top. Catal.* **2012**, 55, 644; (e) Tasca, J. E.; Ponzinibbio, A.; Díaz, G.; Bravo, R. D.; Lavat, A.; González, M. G. *Top. Catal.* **2010**, 53, 1087; (f) Ponzinibbio, A.; Colinas, P. A.; Lieberknecht, A.; Bravo, R. D. *Lett. Org. Chem.*, **2006**, 3, 459; (g) Colinas, P. A.; Ponzinibbio, A.; Lieberknecht, A.; Bravo, R. D. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 7985.

Tabla 14. Reacciones de 2-nitroglicales con diferentes catalizadores básicos^a

	2-Nitroglicolal	Cat.	Producto	Rend. (%) ^b
1		Et ₃ N	--- ^c	<20 ^c
2		<i>t</i> BuOK	--- ^c	<15 ^c
3		DMAP		65
4		PPY		61
5		DMAP		82
6		PPY		81

^a Condiciones: 2-nitroglicolal (1 equiv.), metanol (1,2 equiv.), y el correspondiente catalizador (10 mol%), DCM, temperatura ambiente, atmósfera de N₂. ^b Rendimientos calculados después de purificación por cromatografía en columna. ^c Se obtuvo una mezcla de productos, incluyendo al producto deseado y el producto de adición simple. Los rendimientos en la tabla representan una estimación basada en el análisis por RMN.

La reacción con 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-nitroglucal, metanol y las espinelas de Cu-Fe como catalizador produce, en buenos rendimientos, el correspondiente glicósido 2,3-insaturado. Los resultados presentados en la Tabla 15 muestran la optimización de dicha reacción. El uso de 5% mol de catalizador lleva a la selectividad de los productos de Ferrier con el mayor rendimiento conseguido. El tOAcGlu-NO₂ de partida se consume por completo, como se indica en la CCD (Figura 94). Se verificó la ausencia productos secundarios por espectroscopía ¹H y ¹³C de RMN de la mezcla cruda.

Tabla 15. *t*OAcGlu-NO₂ con 1,2 equiv. de metanol, usando diferentes solventes y variando la cantidad de catalizador.

	Catalizador	Solvente	% Cat.	Rend. (%) ^a
1	DMAP	DCM	10	65
2	CuFe ₂ O ₄		5	70
3			10	59
4			20	30
5		Tolueno	5	52
6		MeCN	5	45

^a Rendimiento de producto aislado.

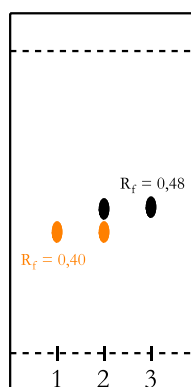


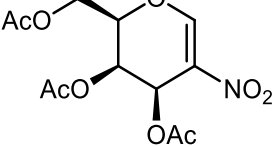
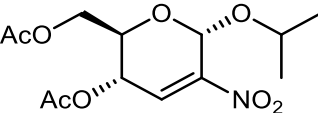
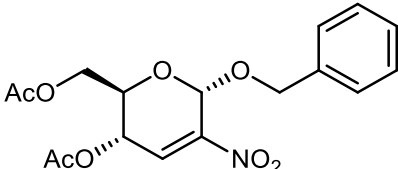
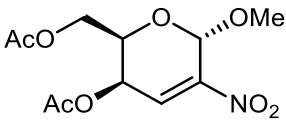
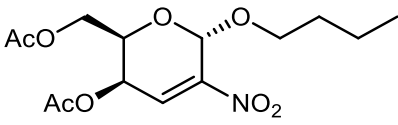
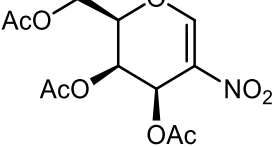
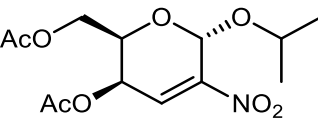
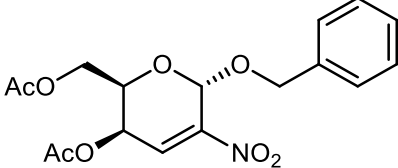
Figura 94. CCD (FM: Hexano-Acetato de Etilo 7:3) de la reacción de metanol con 2-nitroglucal protegido con acetilos y espínelas de Cu-Fe. 1) Muestra patrón de *t*OAcGlu-NO₂. 2) Mezcla de reacción a 30 minutos del agregado de catalizador. 3) Mezcla de reacción: se observa la desaparición total de sustrato.

3.2.3.2 Síntesis de 2-NO₂-O-glicósidos utilizando CuFe₂O₄ como catalizador

Se llevaron a cabo reacciones de adición con diferentes alcoholes utilizando como sustrato a los 2-nitroglicales sustituidos con grupos acetilo y un 5% mol de las espínelas de Cu-Fe. Los rendimientos obtenidos y los alcoholes empleados se pueden observar en la siguiente tabla.

Tabla 16. Reacción de adición de alcoholes a 3,4,6-tri-O-acetil-2-nitroglicales

	Glicol	Alcohol	Producto	Rend. (%) ^a
1		MeOH		70
2		<i>n</i> BuOH		75

	Glicol	Alcohol	Producto	Rend. (%) ^a
3		iPrOH		64
4		BnOH		60
5		MeOH		77
6		nBuOH		73
7		iPrOH		65
8		BnOH		60

^a Rendimientos de productos puros.

Es sabido que, en algunos casos, la orientación de los grupos que protegen los grupos oxidrilos de estos hidratos de carbono afectan drásticamente a la selectividad de la reacción. Para investigar este tópico, se utilizaron las mismas condiciones de reacción, alcoholes y tOAcGal-NO₂ como sustrato (Tabla 16, *últimas entradas*). Como se puede observar, los resultados obtenidos son similares cuando el C4 cambia su orientación espacial. Luego de la purificación por columna cromatográfica, se determinó la estructura de los productos por espectroscopía ¹H, gCOSY, gHSQC y ¹³C. En todos los casos presentados, la selectividad anomérica fue determinada como α por la constante de acoplamiento *J*_{H-H} como era de esperarse, y con total concordancia con los resultados publicados previamente.

3.2.3.3 Separación y reutilización del catalizador magnético

Los catalizadores heterogéneos ofrecen ventajas significativas: la simple separación y su reutilización del catalizador representan los mayores beneficios. Luego de que la reacción se haya

completado, las espinelas que se encontraban en el fondo del tubo de reacción fueron removidos utilizando un imán. El catalizador separado se lavó sucesivamente con 2 porciones de diclorometano y se secó con bomba de vacío: en un procedimiento típico de reciclado, más del 85% de las espinelas fueron recuperadas. Luego de utilizar al catalizador durante tres ciclos en la reacción de referencia, no se observó pérdida de actividad significativa.

Tabla 17. Reutilización del catalizador

Ciclo	Recuperación de Catalizador (%)	Rend. (%) ^a
1	89	90
2	87	85
3	86	83

^a El catalizador fue utilizado en la reacción modelo las 3 veces. Los rendimientos se calcularon luego de la purificación por columna cromatográfica.

Las espinelas nativas y las usadas fueron analizadas por XDR de polvos, SEM-EDAX e IR. Se puede observar en la Figura 95 que el catalizador permanece intacto al terminar el primer ciclo de reacción.

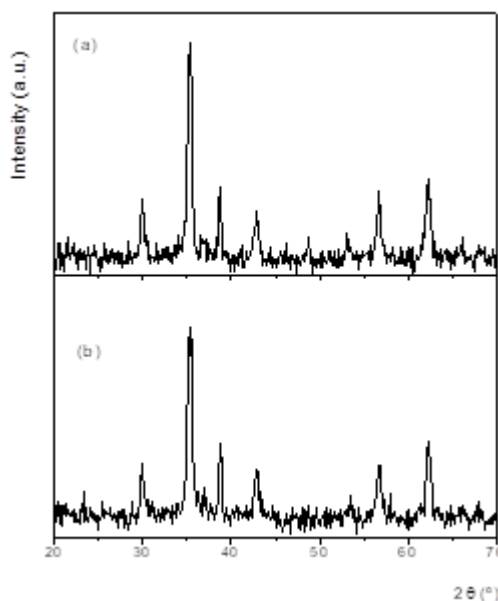


Figura 95. Difracción de rayos X de a) CuFe_2O_4 nuevo y b) CuFe_2O_4 utilizado en la reacción de referencia y purificado.

3.2.3.4 Adición de S-nucleófilos

De acuerdo a datos previamente reportados dos reacciones diferentes pueden ocurrir cuando se utilizan nucleófilos con azufre, en particular tiofenoles: **i)** la reacción de reordenamiento

de Ferrier y **ii)** la adición al C3.

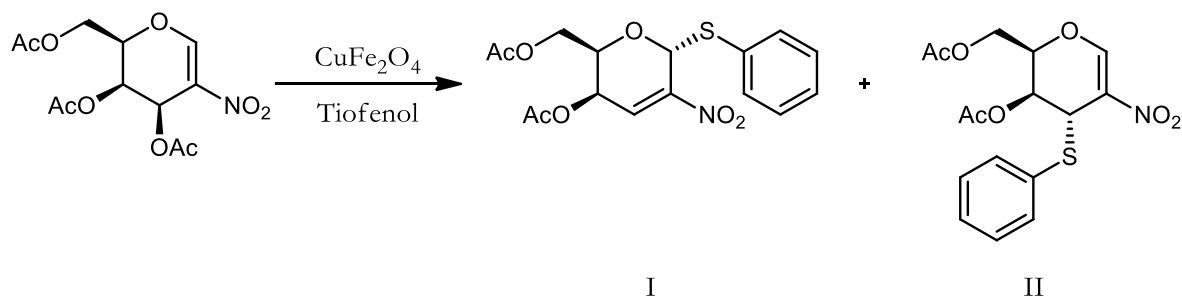
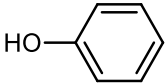
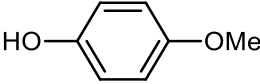

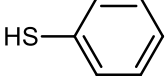


Figura 96. Posibles productos de reacción de tiofenol con *t*OAcGal-NO₂

Para llevar a cabo la reacción, 0,234 mmol de 3,4,6-tri-O-acetil-2-nitroglucal fue disuelto en DCM seco y se agregaron 1,5 equiv. mol de tiofenol y un 5% mol de las espinelas de Cu-Fe. La mezcla se agitó mecánicamente a temperatura ambiente hasta desaparición del sustrato controlado por CCD. Después de la purificación por cromatografía en columna flash y el análisis espectroscópico por resonancia magnética nuclear, se determinó que el tiofenol se había adicionado al C3 del sustrato para dar acetato de ((2R,3R,4R)-3-acetoxi-5-nitro-4-(tiofenil)-3-4-dihidro-2H-piran-2-il) metilo con un 72% de rendimiento (*Figura 96, producto II*). Esta regioselectividad se mantiene, aun con el cambio de cantidad de catalizador, solvente o condiciones de reacción.

Las reacciones de adición al C3 de nucleófilos a 2-nitroglicales protegidos con grupos acetilos, se estudiarán en profundidad en las próximas secciones.

Tabla 18. Reacción de *t*OAcGal-NO₂ con diferentes fenoles y tiofenol

	Nucleófilo	<i>p</i> Ka ^a	Tiempo (h)	Productos obtenidos ^b		
				I	II	III
1		9,95	2	-	++	+
2		10,6	2	-	++	+
3		7,15	1	-	+	+++
4		6,27	3	-	-	+

^a Constante de disociación ácida en H₂O a 25°C. ^b Ver Figura 97.

3.3.1.1 Regioselectividad de la adición

En las secciones anteriores se han descrito reacciones de adición con bases fuertes y diferentes nucleófilos: dioles, metanol, butanol, alcohol bencílico, etc. Utilizando como sustratos a los 2-nitroglicales protegidos con grupos acetilos, estas reacciones han dado como producto mayoritario al del reordenamiento de Ferrier (*Figura 97, producto II*). Esto ha sido explicado por el rol del organocatalizador en la reacción: el oxígeno nucleofílico ataca en el C-1 (ya sustituido por el organocatalizador) en una reacción tipo S_N2. En el caso de la adición de fenoles y tiofenol, otra reacción es posible: la adición al C3 (*Figura 97, producto III*).

La regioselectividad de la reacción con estos nucleófilos puede explicarse en base al concepto HSAB (hard-soft-acid-base)¹²². Esencialmente esta teoría explica que, los ácidos débiles reaccionarán más rápido y formarán enlaces más fuertes con bases débiles, mientras que los ácidos fuertes reaccionarán más rápido y formarán enlaces más fuertes con bases fuertes. La clasificación original utilizada en el trabajo de Pearson está basada en las constantes de equilibrio de una reacción de dos bases de Lewis compitiendo por un ácido de Lewis.

Si aplicamos este concepto, la base más débil presentada en la Tabla 18 (*entrada 4*), el tiofenol (*p*Ka=6,27), atacará al centro ácido más débil del sustrato, el C-3. La competencia entre estas reacciones estará condicionada entonces por la basicidad del nucleófilo empleado, tanto como por la disposición espacial del C4 del 2-nitroglic. Es importante destacar que el cambio de temperatura en la reacción no fue condicionante para el cambio en las proporciones de los productos esperados. La posición axial del grupo acetoxi en el C4 en el derivado de D-galactosa,

¹²² Pearson, R. G. "Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: Fundamental principles." *J. Chem. Ed.* **1968**. 45.

facilita la adición al C3 de las bases más débiles.

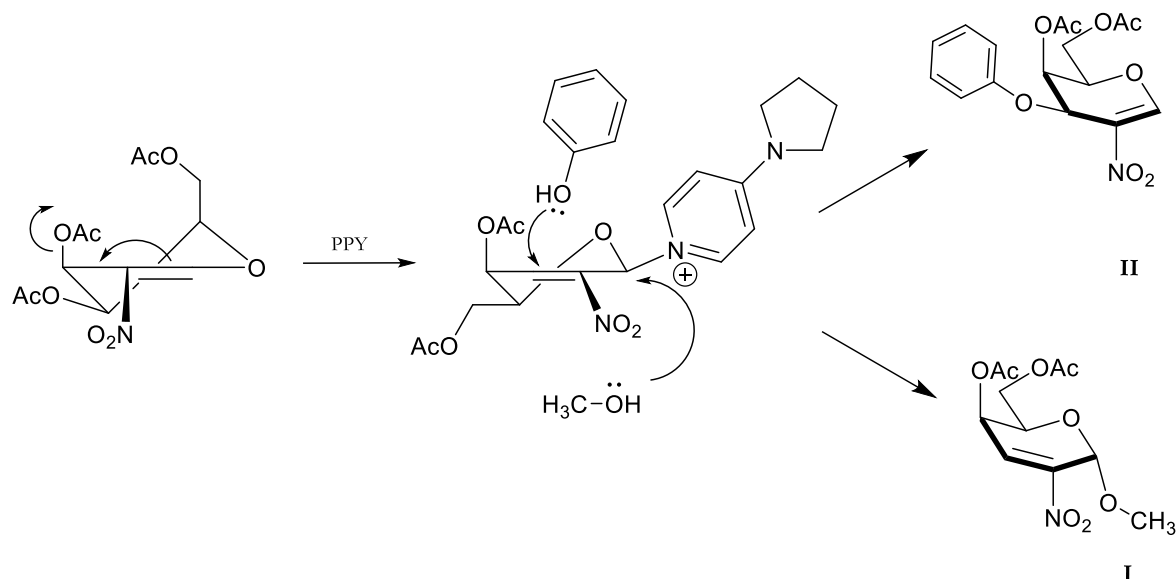


Figura 98. Mecanismo de reacción propuesto para la adición con una base fuerte y débil.

En el caso de los fenoles, la sustitución con grupos atractores de electrones, como es el grupo -NO_2 , (Tabla 18, *entrada 3*) aumenta la acidez del fenol, por lo que también aumenta la proporción de productos de adición al C3. Sucede lo contrario cuando se utilizan fenoles sustituidos con el grupo metoxi (*entrada 2*).

3.3.1.2 Análisis estructural de los productos obtenidos

Si se observa el espectro de ^{13}C en la Figura 99, correspondiente a la mezcla de los productos de la adición del *p*-nitrofenol al tOAcGal- NO_2 , se puede ver una pequeña señal a 91,09 ppm, correspondiente al C1 del producto de reordenamiento de Ferrier y a campos más bajos una señal más intensa correspondiente al C1 del producto de adición al C3 (159,53 ppm), que es el producto mayoritario esperado.

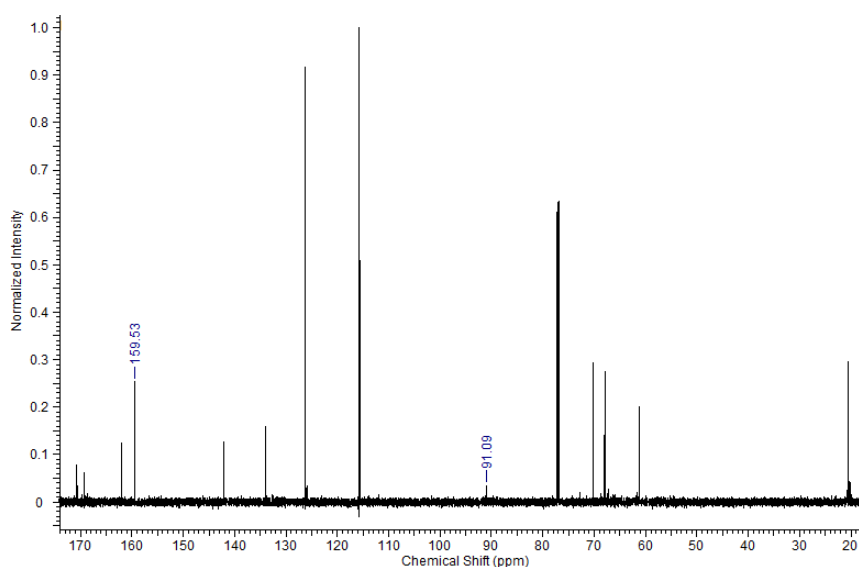


Figura 99. Espectro ^{13}C de la reacción de *p*-nitrofenol y *t*OAcGal- NO_2

El único producto obtenido de la reacción de tiofenol con *t*OAcGal- NO_2 fue la adición al C3, utilizando como catalizador tanto PPY, como con un 5% equiv-mol de CuFe_2O_4 . Esto se condice con los propuesto anteriormente.

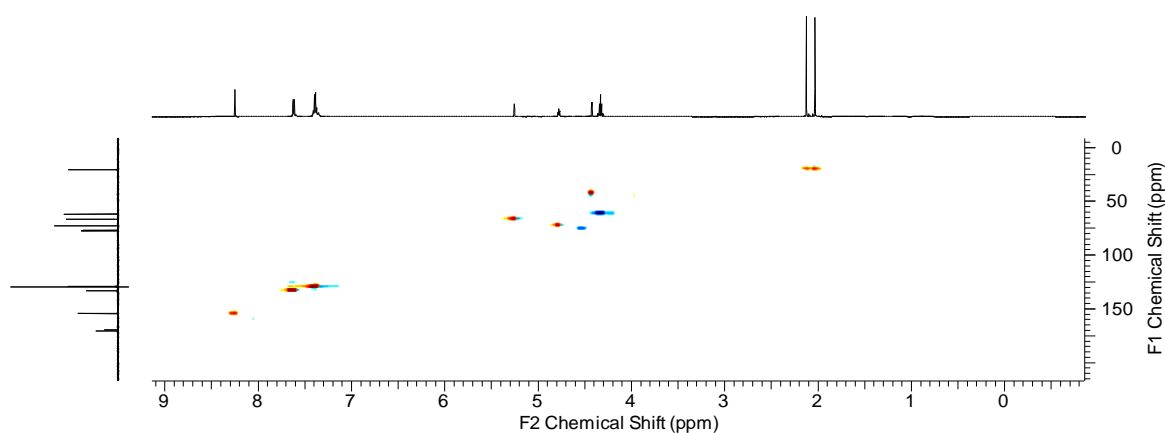


Figura 100. Espectro gHSQC del producto de reacción de tiofenol con *t*OAcGal- NO_2

En el espectro gHSQC del producto obtenido se puede ver la señal característica de C1-H1 a 153,73 ppm (^{13}C) y 8,25 (^1H). Con los datos de las constantes de acoplamiento de los hidrógenos unidos a los C3, C4 y C5, se puede estudiar la disposición espacial del nucleófilo unido al C3.

Existen cuatro opciones de isómeros y conformaciones del producto de adición al C3 que dependen del ataque del nucleófilo al sustrato. Si el nucleófilo se encuentra por debajo, las conformaciones pueden ser **III** y **IV** (Figura 101) y si el tiofenil está por encima, las conformaciones pueden ser **I** y **II**. En el espectro ^1H del compuesto se observa las señales del hidrógeno unido al

C4 a 4,42 ppm, el del C5 como un triplete a 4,75 ppm y la del hidrógeno unido al C3 a 5,3 ppm. La constante de acoplamiento $J_{3,4}$ tiene un valor de 2,6 Hz.

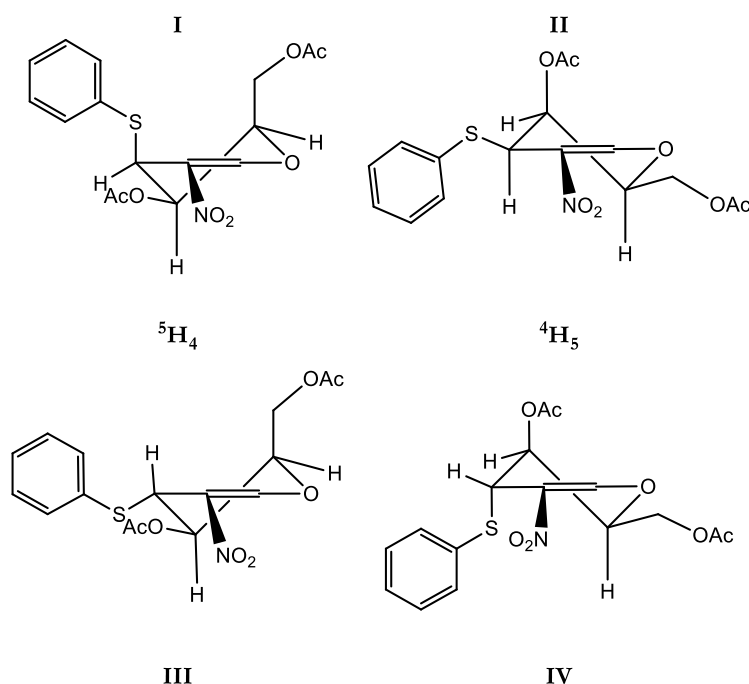


Figura 101. Posibles isómeros y conformaciones de productos de adición al C3

De acuerdo a los cálculos realizados^{123,124} y considerando la descripción hecha de las conformaciones en la *Figura 101*, las conformaciones **I** y **II** darían ángulos de 55° y 63,5° entre los hidrógenos 3 y 4. Estos valores son coincidentes con lo esperado. De haber ocurrido la adición por debajo del plano del anillo, la conformación **III** debería ser la más abundante, y el valor de la $J_{3,4}$ sería de 9 Hz aproximadamente. También se observa una constante de acoplamiento de largo alcance $J_{3,5}$ de 1,02 Hz, o normalmente llamado acoplamiento “W”, que coincide con la conformación ⁵H₄ (conformación **I**). La propuesta de esta conformación ha sido extendida a los diferentes productos obtenidos con O-nucleófilos en el C3.

¹²³ Ecuación de Haasnoot-de Leeuw-Altona (HLA): $^3J = P_1 \cos^2 \phi + P_2 \cos \phi + P_3 + \sum \Delta \chi_i (P_4 + P_5 \cos^2 (\xi_i \phi + P_6 |\Delta \chi_i|))$. Donde P_1 - P_6 son parámetros experimentales determinados por un conjunto de datos de constantes de acoplamiento dependientes de los sustituyentes. $\Delta \chi$ es la diferencia de electronegatividad entre el sustituyente y el hidrógeno. ξ es +1 o -1 dependiendo de la posición de i . El ángulo ha sido calculado con esta ecuación mediante el programa *MestRe-J*. La elección de esta ecuación para aproximar el ángulo ϕ está basada en que el conjunto de datos que definen las constantes P_1 - P_6 , cual está restringido a estructuras conformacionalmente rígidas de seis miembros, unidos a diferentes sustituyentes: C-, N-, O-, S-, Si, Se, halógenos.

¹²⁴ Navarro-Vázquez, A.; Cobas, J. C.; Sardina, F. J.; Casanueva, J., & Díez, E. *J. Chem. Inf. Model*, **2004**, *44*, 1680.

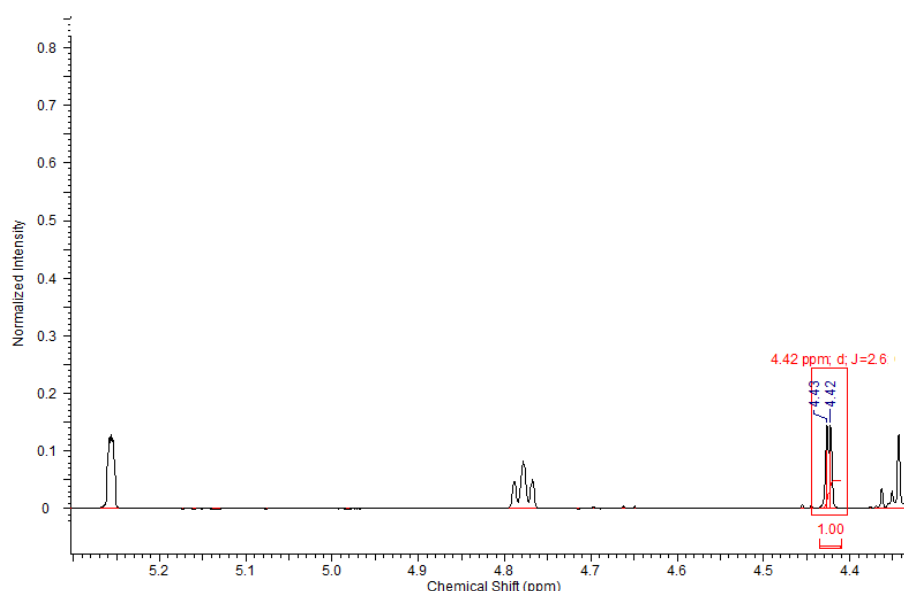


Figura 102. Ampliación del espectro ^1H del producto de adición al C3 de tiofenol a $t\text{OAcGal-NO}_2$

3.3.2 Reacciones con $t\text{OAcGlu-NO}_2$ como sustrato

Las mismas reacciones llevadas a cabo con el $t\text{OAcGal-NO}_2$ han sido repetidas utilizando como sustrato al derivado de la D-glucosa. Las condiciones de reacción han sido similares para este conjunto de reacciones. La proporción de los productos obtenidos se muestra en la siguiente tabla, donde **I** corresponde al producto de adición simple, **II** al del reordenamiento de Ferrier y **III** a la adición al C3.

Tabla 19. Reacciones de fenoles y tiofenol con $t\text{OAcGlu-NO}_2$

	Nucleófilo	Tiempo (h)	Productos ^a		
			I	II	III
1	<chem>Oc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	1,5	-	+	+
2	<chem>Oc1ccccc1</chem>	2	-	+	+
3	<chem>COc1ccc(O)cc1</chem>	1,5	-	++	+
4	<chem>Sc1ccccc1</chem>	2,5	-	+	+

^a Proporciones calculadas por espectroscopía ^1H de RMN a partir de los productos aislados.

En ninguno de los casos se obtuvo el producto de adición simple. Sin embargo, a diferencia de las reacciones con $t\text{OAcGal-NO}_2$, se obtuvieron más de un producto con todos los nucleófilos. Lamentablemente no se ha podido lograr la separación de los productos obtenidos, pero se

calcularon sus proporciones por espectroscopía ^1H de RMN.

El uso de fenol como nucleófilo (Tabla 19, *entrada* 1) nos da como producto mayoritario al de la adición del C1, aproximadamente el doble que el producto 2,3 insaturado. El análisis por espectroscopía de RMN de la mezcla de productos es interesante para calcular las proporciones de cada uno. En la Figura 103 se muestra el espectro de ^{13}C en el que se pueden ver dos señales características: la del C1 del producto de reordenamiento de Ferrier a 91,75 ppm y el C1 del producto de adición al C3 a 156,7 ppm.

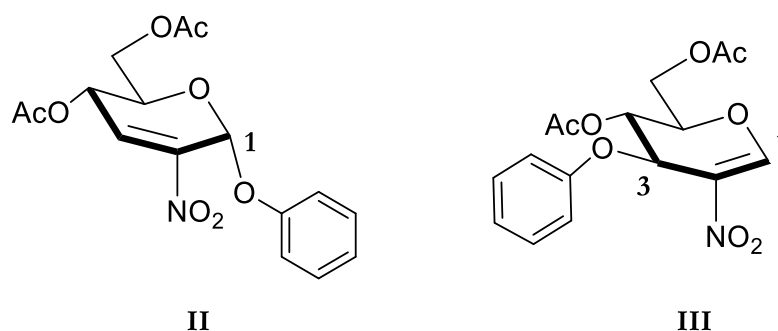


Figura 103. **II**. Producto de reordenamiento de Ferrier. **III**. Producto de adición al C3

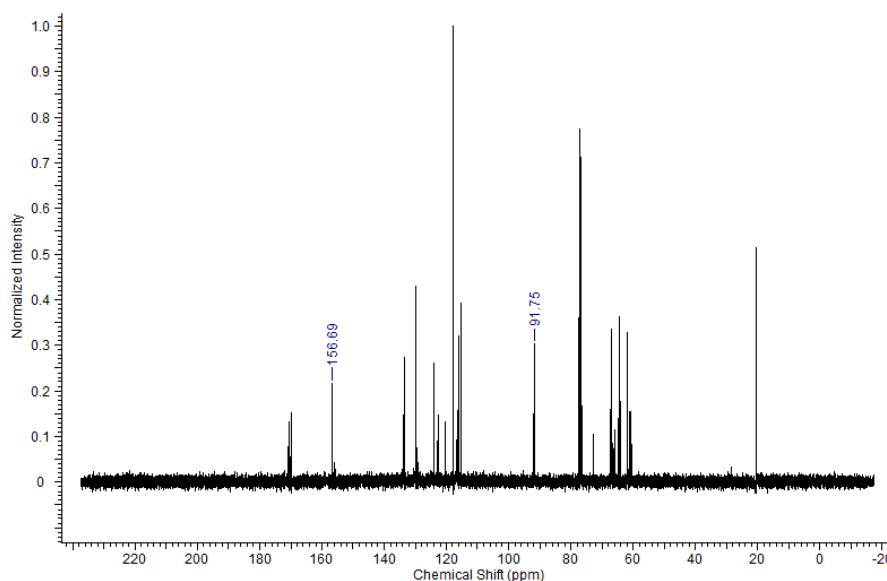


Figura 104. Espectro ^{13}C de la mezcla de productos de la reacción de fenol y $t\text{OAcGlu-NO}_2$

Las señales de los hidrógenos unidos al C1 de los productos, singletes en el espectro ^1H , se encuentran a 8,36 ppm (**II**, Figura 105) y a 6,19 ppm (**I**, Figura 105).

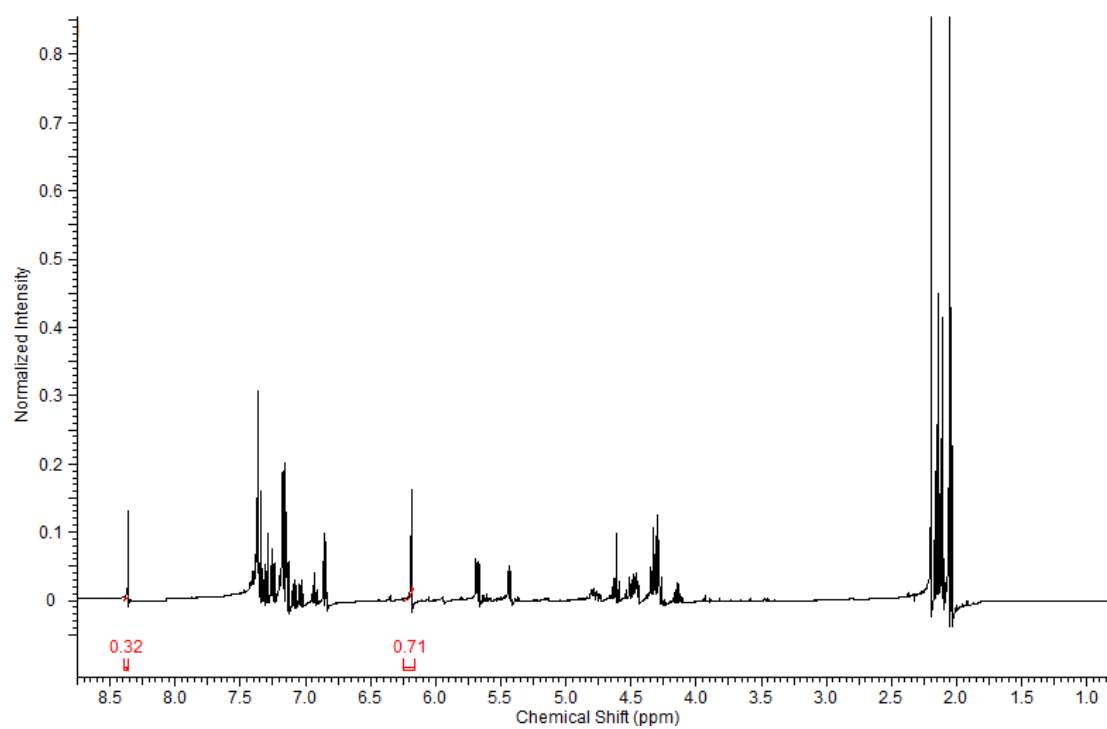


Figura 105. Espectro ^1H de la reacción de fenol con $t\text{OAcGlu-NO}_2$

3.4 Reacciones de adición de heterociclos a 2-nitroglicales

La síntesis de compuestos heterocíclicos que contengan una porción de un derivado de azúcar es de gran relevancia biológica. Para sintetizar nuevos hidratos de carbonos con estas características, llevamos a cabo reacciones de 2-nitroglicales protegidos con grupos acetilos con imidazol como nucleófilo.

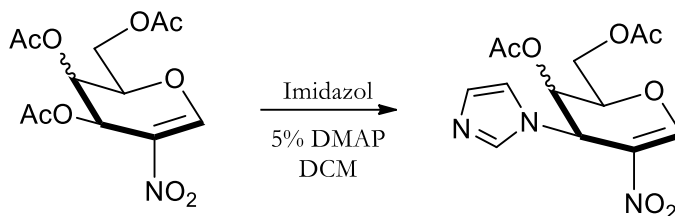


Figura 106. Reacción de tri-O-acetil-2-nitroglicales

Como se puede observar en el esquema de la reacción, sólo el obtuvo el producto de adición al C3. La regioselectividad de esta reacción puede ser explicada por las mismas bases discutidas en el estudio de reacciones de adición de fenoles a estos sustratos. En este caso el imidazol tiene un pK_a de 6,27. Esta base débil ataca entonces al centro ácido más débil del 2-nitroglic, mediante una sustitución nucleofílica del grupo acetoxi, catalizada por DMAP. Ambos productos, el derivado de la D-Galactosa y el de la D-Glucosa, han sido analizados por espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

Estos compuestos son nuevos y de gran importancia debido a su potencial actividad biológica de acuerdo a referencias de literatura¹²⁵. Asimismo, pueden ser utilizados como sintones para la construcción de moléculas más complejas ya que poseen dos grupos funcionales reactivos, el grupo nitro (luego de la reducción a amino) y el doble enlace endocíclico.

Si bien la síntesis de estos compuestos representa un desafío interesante de encarar debido al interés de los productos obtenidos lamentablemente el proceso completo que incluye la síntesis, aislamiento y purificación presentó numerosas dificultades. Solamente se logró purificar y aislar el producto puro presentado en esta sección. A continuación se representa el espectro de ^{13}C del derivado de la D-galactosa.

¹²⁵ G. A. Winterfeld, J. Das, R. R. Schmidt. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3047–3050.

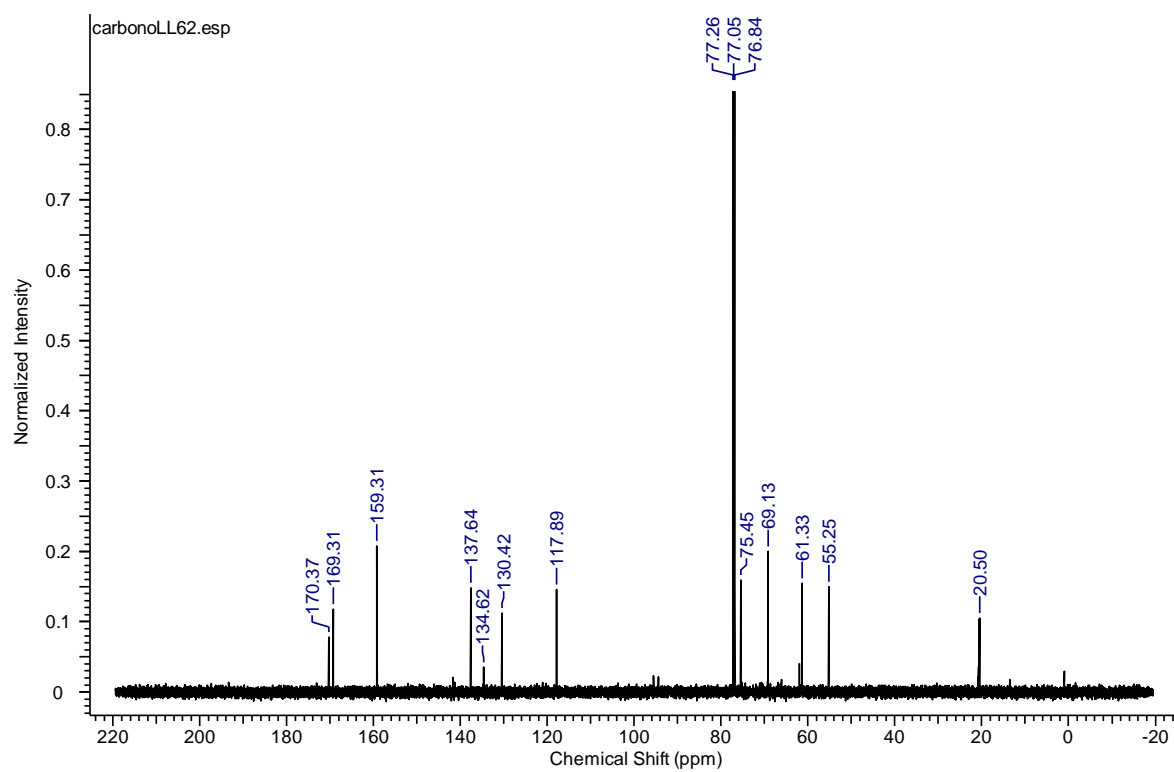
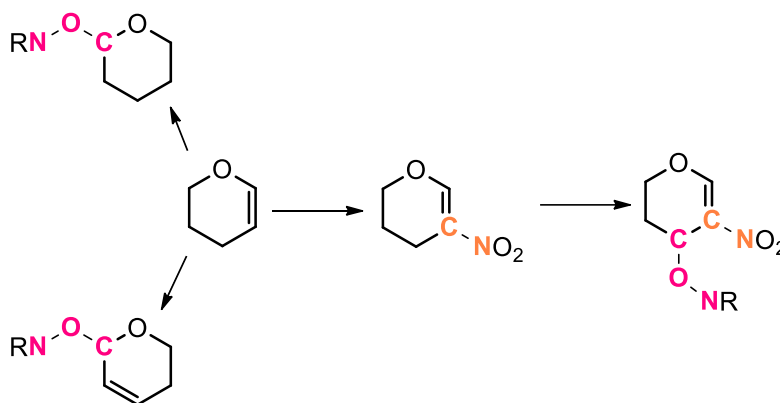


Figura 107. Espectro de ^{13}C del derivado de la D-Galactosa y su adición de imidazol al C3.

3.5 Construcción del enlace -N-O-

Como se planteó originalmente en los objetivos de este trabajo de investigación se desea introducir un átomo de nitrógeno como sustituyente en glicósidos de variada estructura, principalmente derivados de la D-glucosa y D-galactosa. Dos estrategias se han investigado: la primera, descrita en las secciones precedentes, utilizar 2-nitroglicales como sustratos en reacciones de adición de tipo Michael. La segunda que expondremos a continuación es la introducción de un grupo -O-N- empleando N-hidroxisuccinimida (NHS) o N-hidroxiftalimida (NHf) como nucleófilo que aporta dicha estructura. Como se mencionó en la introducción la incorporación de un enlace -O-N- sustituyendo al glicósido representa un desafío de síntesis para la obtención de compuestos bioactivos y resistentes a la hidrólisis enzimática.

Se han estudiado las adiciones de estos nucleófilos tanto a 2-nitroglicales como a tri-O-acetilglicales su posterior hidracinólisis y condensación con diversos aldehídos.



3.6 Reacciones de adición de NHF y NHS

Se investigaron las reacciones de adición de estos nucleófilos a 2-nitroglicales y *endo*-glicales acetilados con el objetivo de lograr introducir un enlace -O-N- en la estructura del azúcar.

3.6.1 Adiciones a 2-nitroglicales

La *N*-hidroxisuccinimida es un nucleófilo ampliamente utilizado en varias reacciones que permite introducir el enlace -O-N- de una manera eficiente y generalmente regio y estereoselectiva. Se realizaron ensayos de adición de este nucleófilo tanto a 2-nitroglicales protegidos con grupos acetilos como a D-glucal y D-galactal con los mismos grupos protectores. De acuerdo a los resultados obtenidos las reacciones de adición a 2-nitroglicales ocurren mediante un mecanismo similar a las adiciones clásicas de Michael. Es por esto que se utilizaron dos organocatalizadores básicos que permiten llevar a cabo estas adiciones, DMAP y PPY. Como se ha descrito en las secciones anteriores, tres posibles productos pueden obtenerse: el producto de reordenamiento de Ferrier, el de adición simple y la adición al C3. La adición de la NHS al tOAcGal-NO₂ y al tOAcGlu-NO₂ es al C3, de acuerdo a lo analizado a partir de los espectros de RMN ¹H y ¹³C y los experimentos gHSQC y gCOSY, es el derivado de la adición al C3.

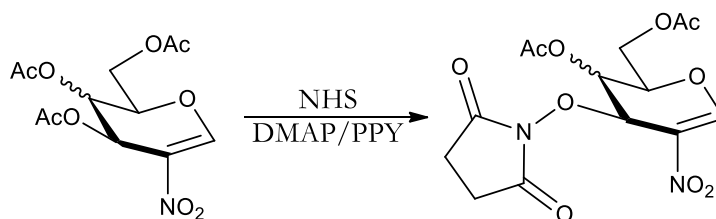


Figura 108. Reacción de 2-nitroglicales acetilados con *N*-hidroxisuccinimida

3.6.1.1 Análisis estructural y conformacional de los productos

Las muestras fueron analizadas por espectroscopía de RMN obteniéndose espectros claros y de sencilla interpretación. Los desplazamientos correspondientes a las señales de ¹³C son coincidentes con las esperadas obtenidas por nosotros previamente.

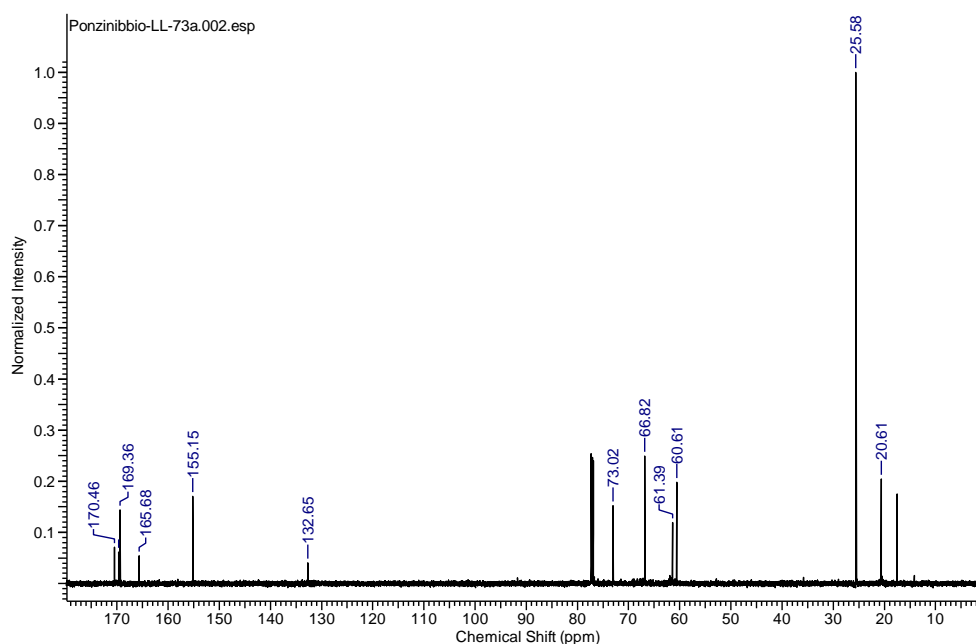


Figura 109. Espectro ^{13}C de 3-O-succinimidil-4,6-O-acetil-1,2-dideoxi-2-nitro-D-treo-hex-1-enopiranososa

De acuerdo al espectro ilustrado en la Figura 109, correspondiente al producto de reacción entre el tOAcGal-NO₂ y la NHS, se observa la presencia de un único isómero en C3. Los desplazamientos típicos del C1, 155,15 ppm y el C2, 132,65 ppm muestran la no alteración de la estructura *endo*-cíclica del azúcar con el grupo nitro en C2. Los carbonilos y metilenos del anillo de la succinimida se ven claramente a 165,68 y 25,58 ppm respectivamente. El espectro gHSQC confirma las asignaciones realizadas.

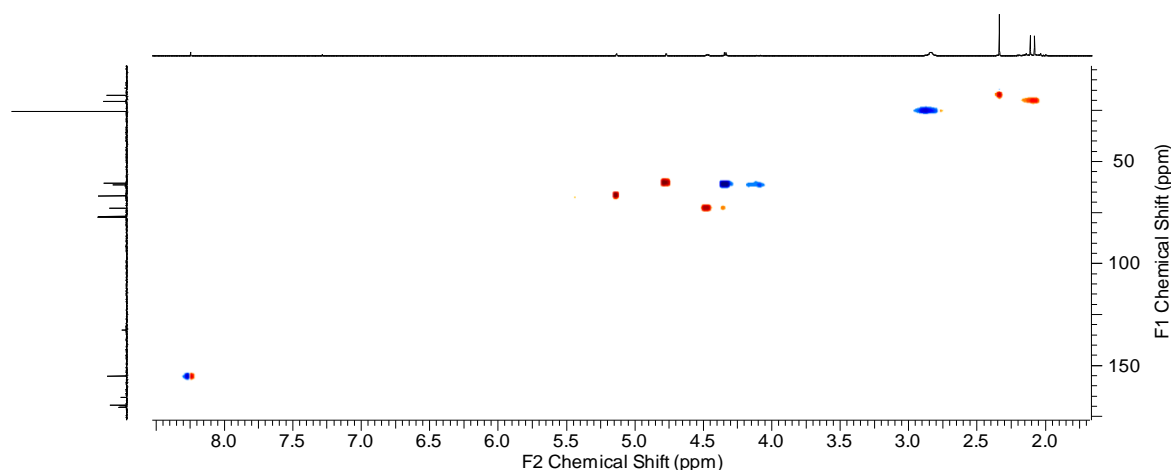


Figura 110. Espectro gHSQC de 3-O-succinimidil-4,6-O-acetil-1,2-dideoxi-2-nitro-D-treo-hex-1-enopiranososa

La posición axial o ecuatorial del sustituyente *N*-hidroxisuccinimídico podría determinarse analizando los espectros de ^1H y en particular las constantes de acoplamiento entre los H de los carbonos C3, C4 y C5. Los mismos se identifican claramente a partir del espectro gHSQC como

se ilustra a continuación

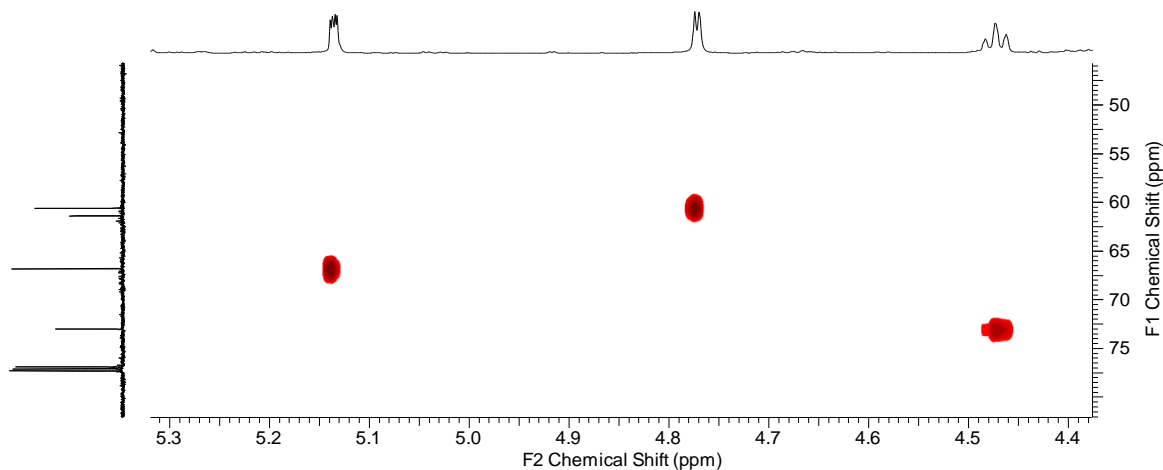


Figura 111. Ampliación del espectro gHSQC

Las tres señales del espectro protónico y sus constantes de acoplamiento son las que se muestran en la Figura 112.

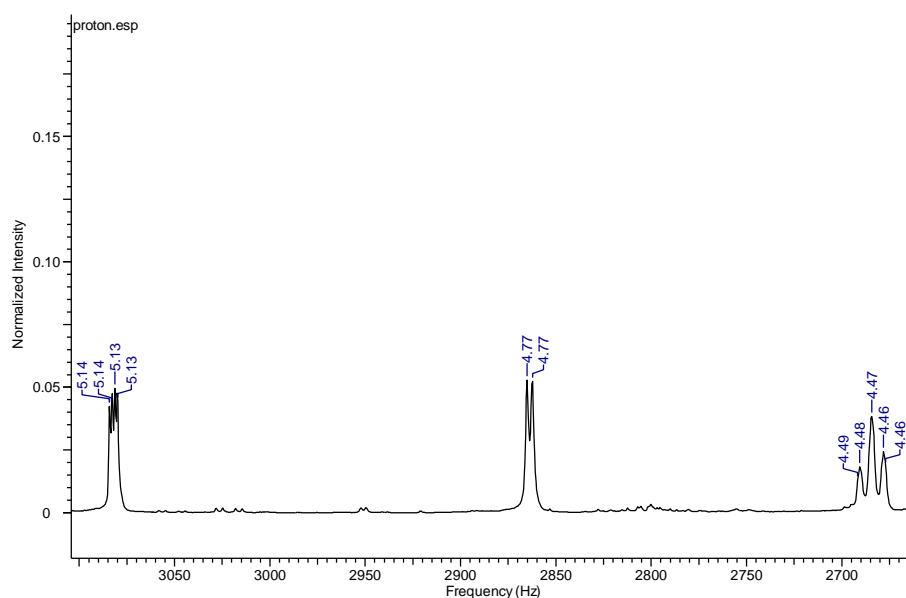


Figura 112. Espectro protónico: H-C3, H-C4 y H-C5

La señal con multiplicidad doblete a 4,77 ppm corresponde al H del C3 y posee una constante de acoplamiento de 2,86 Hz. Ésta se encuentra presente en el doblete a 5,14 ppm, señal asignada al C4.

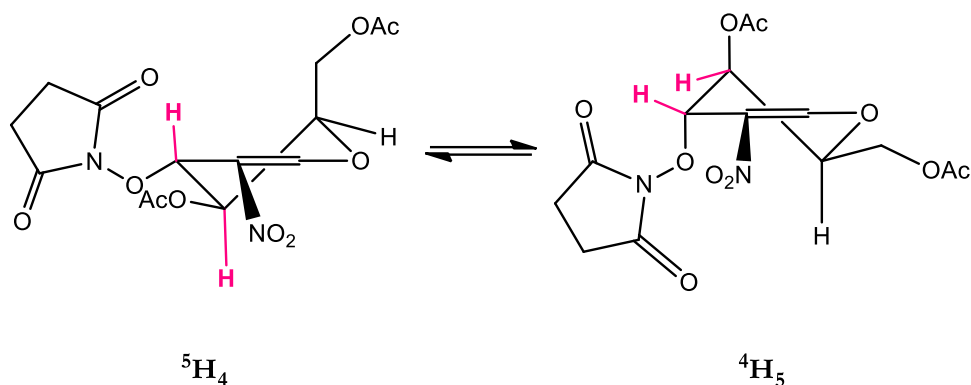


Figura 113. Posibles conformaciones del producto esperado (1)

Si la NHS ingresara por el lado opuesto al plano del grupo acetoxi del C4, dos conformaciones serían posibles (Figura 113). Como es sabido, estas conformaciones están en equilibrio, por lo que la constante de acoplamiento entre los hidrógenos unidos al carbono 3 y al 4 sería un promedio entre las constantes correspondientes a las conformaciones propuestas. En ese caso, la constante $J_{3,4}$ de la conformación ${}^5\text{H}_4$ debería ser grande (del orden de los 10 Hz) ya que los hidrógenos se encuentran en posición axial, y la de la conformación ${}^4\text{H}_5$, entre 2 y 3 Hz aproximadamente, mucho más pequeña, por encontrarse ambos hidrógenos en posición ecuatorial. Por lo tanto, la constante de acoplamiento esperada, no se condice con los valores determinados por el espectro ${}^1\text{H}$.

En cambio, si el ataque del nucleófilo es del mismo lado del plano del grupo acetoxi del C4, las conformaciones serían las que se observan en la figura continua.

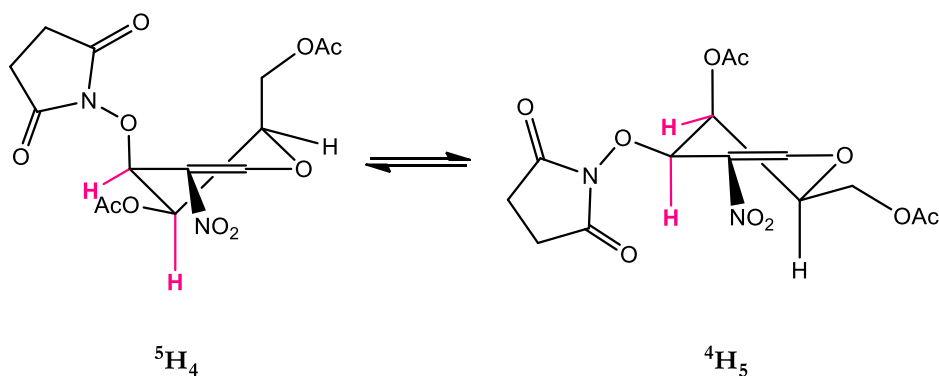


Figura 114. Posibles conformaciones del producto esperado (2)

Las constantes $J_{3,4}$ de ambas conformaciones deberían ser similares, entre 2 y 3 Hz, lo que coincide con los datos del espectro protónico. La conformación ${}^5\text{H}_4$ estaría en menor proporción que la ${}^4\text{H}_5$, ya que los sustituyentes se encuentran en posición pseudoaxial, lo que hace a la conformación termodinámicamente menos estable que la ${}^4\text{H}_5$, en la que los sustituyentes más voluminosos se encuentran en posición pseudoecuatorial. Esto se condice con las conformaciones

de los productos de adición a C3 de las reacciones de los fenoles y el tiofenol con los 2-nitroglicales acetilados.

3.6.2 Reacciones de adición de NHS y NHF a *endo*-glicales

Como es sabido, y se encuentra ampliamente descrito en la literatura, los *endo*-glicales sufren la reacción de reordenamiento de Ferrier con facilidad al emplear catalizadores ácidos, en particular ácidos de Lewis¹²⁶. El complejo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ es uno de estos catalizadores y se han reportado en literatura numerosos ejemplos de adiciones a glicales de diversos nucleófilos. Por otro lado, bajo diferentes condiciones de reacción, los *endo*-glicales también pueden sufrir la adición simple de nucleófilos. En este trabajo se han ensayado las reacciones de adición tanto a derivados de D-glucosa como de D-galactosa con NHS y NHF.

El análisis de los productos mediante RMN permite determinar de manera inequívoca la estructura de los glicósidos obtenidos incluyendo la configuración anomérica. Se han obtenido productos con alta estereoselectividad y buenos rendimientos.

3.6.2.1 Reacción de Ferrier y análisis de los productos

Las reacciones de D-glucal y D-galactal acetilados, tanto con *N*-hidroxisuccinimida como con *N*-hidroxitftalimida, fueron llevadas a cabo utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalizador, en diclorometano seco, bajo atmósfera de nitrógeno y manteniendo la temperatura a 0°C para dar únicamente los productos de reordenamiento de Ferrier. Como era de esperar las reacciones ocurren con facilidad, en tiempos cortos y condiciones de reacción suaves. En la sección experimental se encuentran detalles de estos procedimientos.

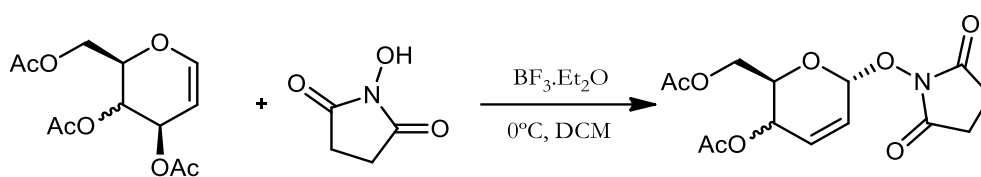


Figura 115. Reacción de NHS con *tOAcGli*

De acuerdo con los análisis realizados por espectroscopía RMN, la adición de los nucleófilos durante la reacción produce productos α , tal como se muestra en la Figura 115. Esto puede ser explicado por el efecto anomérico y la conformación del anillo piranósico que favorece el ataque α del grupo entrante, para producir el glicósido pseudoaxial. La predominancia de este estereoisómero refleja el control termodinámico de la reacción. Si se compara el estereocontrol de

¹²⁶ Gómez, A. M., Lobo, F., Uriel, C., López, J. C. *En. J. Org. Chem.* **2013**, 32, 7221.

la reacción cuando se utilizan D-galactal o D-glucal, es sabido que con el primero se dan reacciones de mayor selectividad α^{127} , lo que sugiere que la relevancia de los factores estereoelectrónicos favorecen la posición cuasi-axial de los grupos alílicos en derivados del D-galactal. Esto se observa con mayor intensidad cuando se utilizan *C*-, *N*- y *S*- nucleófilos, la reacción suele ser irreversible, lo que sugiere que la formación de los α -isómeros están también cinéticamente favorecidos¹²⁸.

3.6.2.1.1 Adición de *N*-hidroxisuccinimida

La estructura de los productos de reordenamiento de Ferrier ha sido ampliamente estudiada y se encuentra descrita en la literatura. Como se aclaró anteriormente, una de las variables características y relevantes es la configuración del carbono anomérico. De acuerdo al análisis de los espectros de RMN podemos concluir que la estructura del compuesto sintetizado es la esperada de acuerdo a la descripción que a continuación realizaremos. En primer lugar, presentaremos un análisis del correspondiente derivado de la D-galactosa.

En el espectro de ^{13}C se ve claramente la presencia de un único anómero ($\text{C1} = 97,51 \text{ ppm}$), por lo tanto, la reacción es altamente estereoselectiva, luego de una purificación habitual mediante cromatografía en columna, se obtiene el producto esperado con alta pureza y buenos rendimientos.

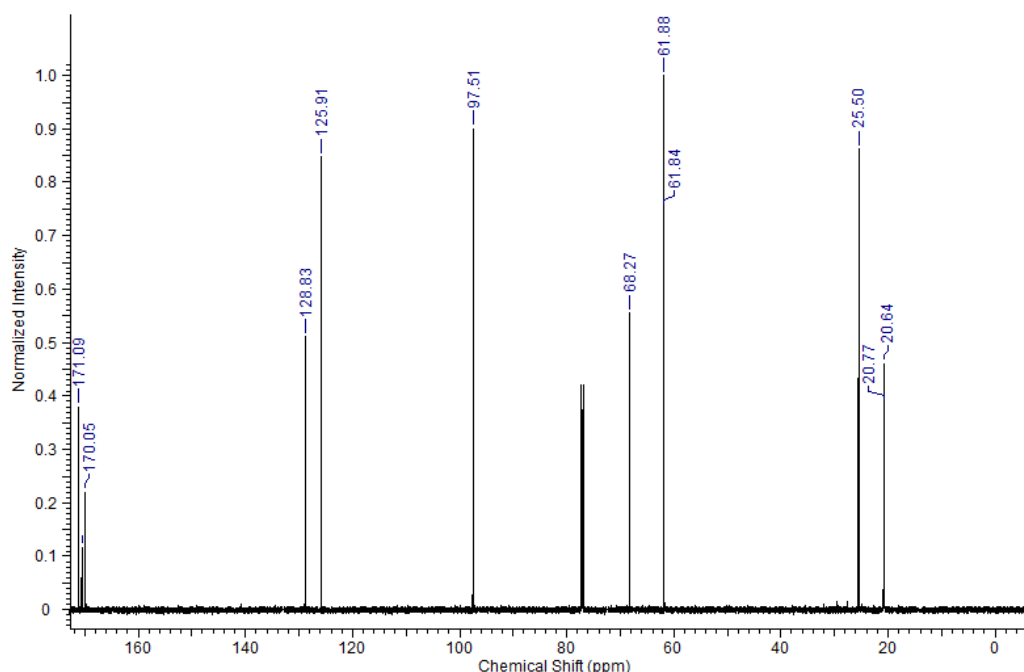


Figura 116. Espectro ^{13}C de *O*-*N*-Succinimidil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -*D*-treo-hex-2-enopiranosido

En el espectro de correlación gHSQC se observan todas las señales correspondientes al

¹²⁷ G. Grynkiewicz, W. Priebe, A. Zamojski, *Carbohydr. Res.* **1979**, 68, 33.

¹²⁸ S. J. Danishefsky, K. F. Kerwin, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3803.

endo-glucal y al anillo de succinimida (metilenos del anillo succinimídico a 2,73 (^1H) y 25,36 (^{13}C) ppm).

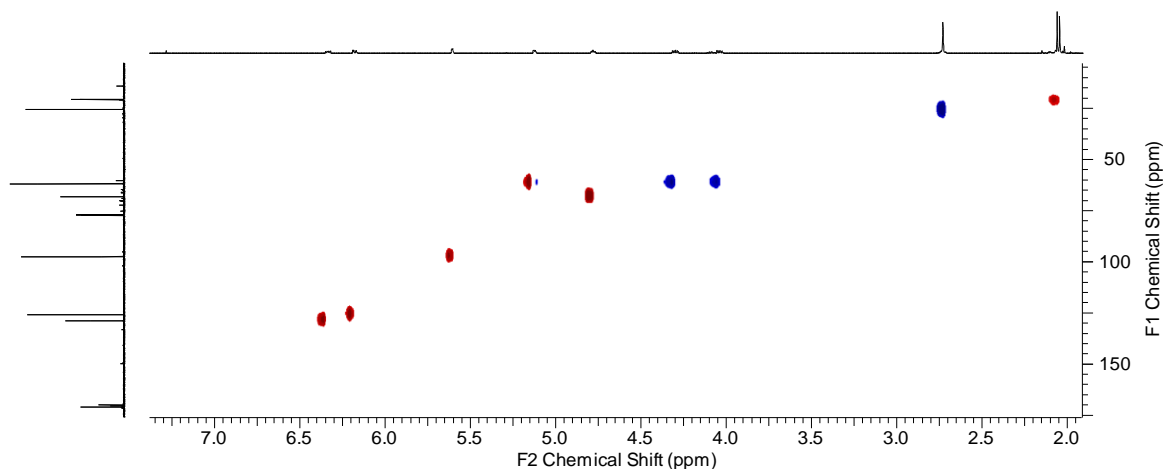


Figura 117. Espectro gHSQC de *O*-N-Succinimidil-4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-enopiranosido

La configuración anomérica puede ser confirmada por el análisis de las señales correspondientes a los protones unidos a los C1, C2 y C3. Este acoplamiento alílico y vínico tiene constantes de acoplamiento típicas de acuerdo a la posición, para este caso, del protón del C1. La constante $J_{\text{H-H}}$ del carbono anomérico es 2,52 Hz y por lo tanto presenta un ángulo diedro con el hidrógeno del C2 de alrededor de 55° , correspondiente a una configuración anomérica α . Estas afirmaciones serán confirmadas más adelante por difracción de rayos X.

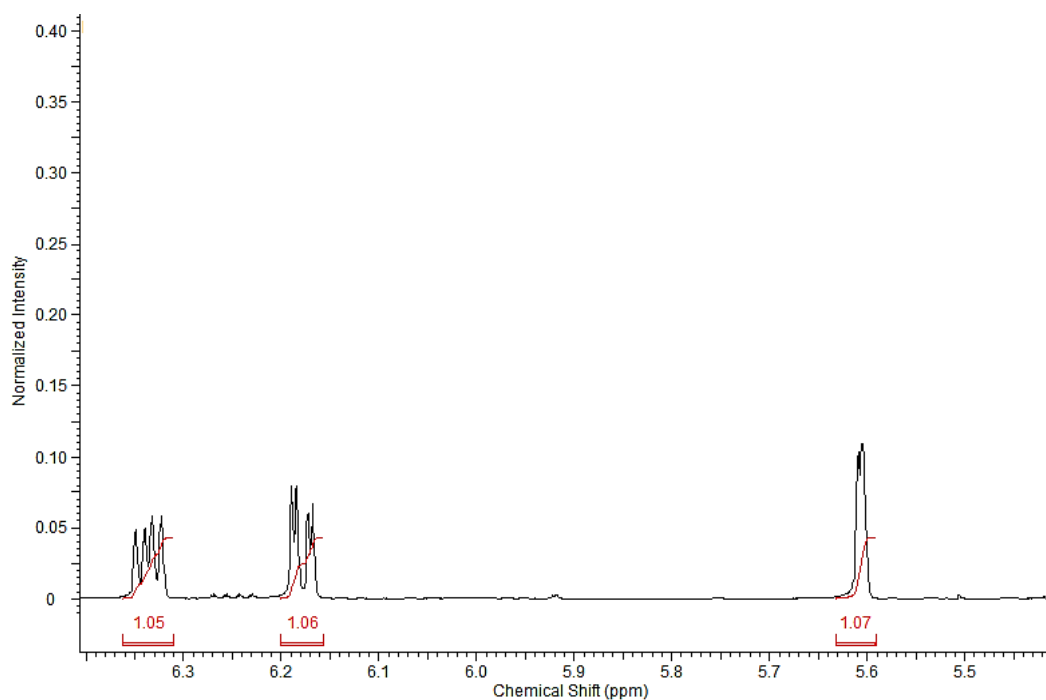


Figura 118. Ampliación de espectro ^1H

Resultados similares se encontraron al emplear D-glucal como sustrato. Se obtuvo un único anómero luego de la purificación, el α , con alta pureza y muy buenos rendimientos. En el espectro de ^{13}C y el gHSQC se aprecia claramente lo descrito precedentemente.

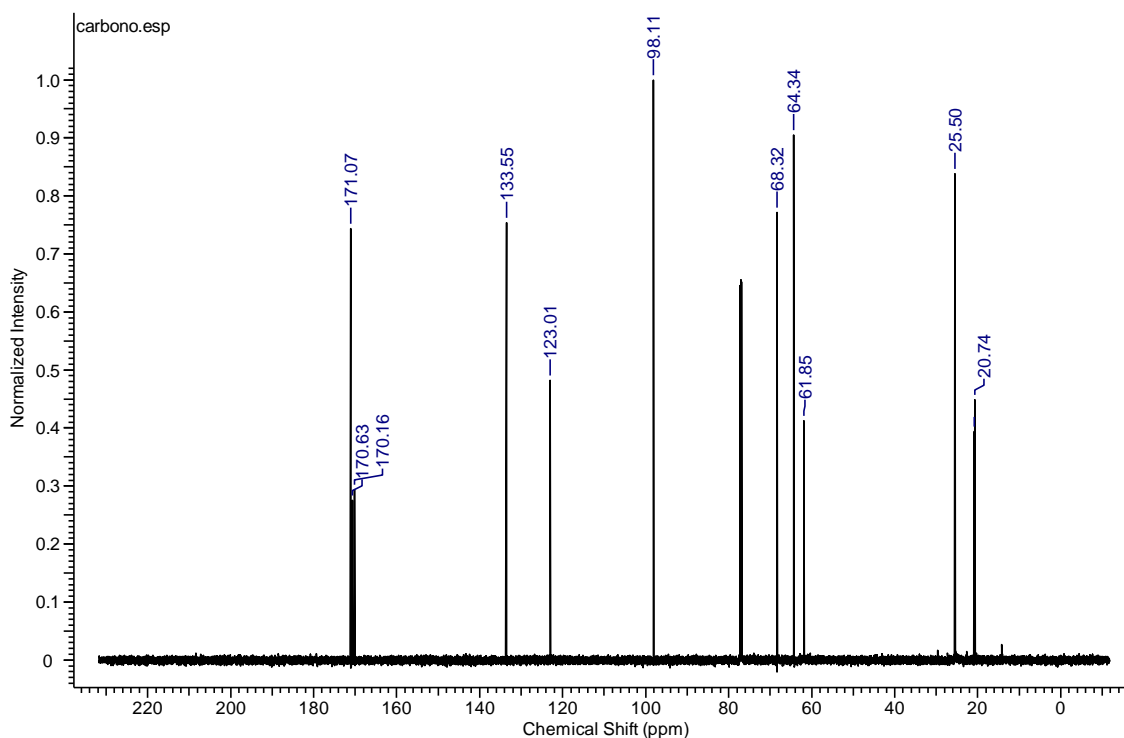


Figura 119. Espectro ^1H del producto entre *tOAcGlu* y NHS

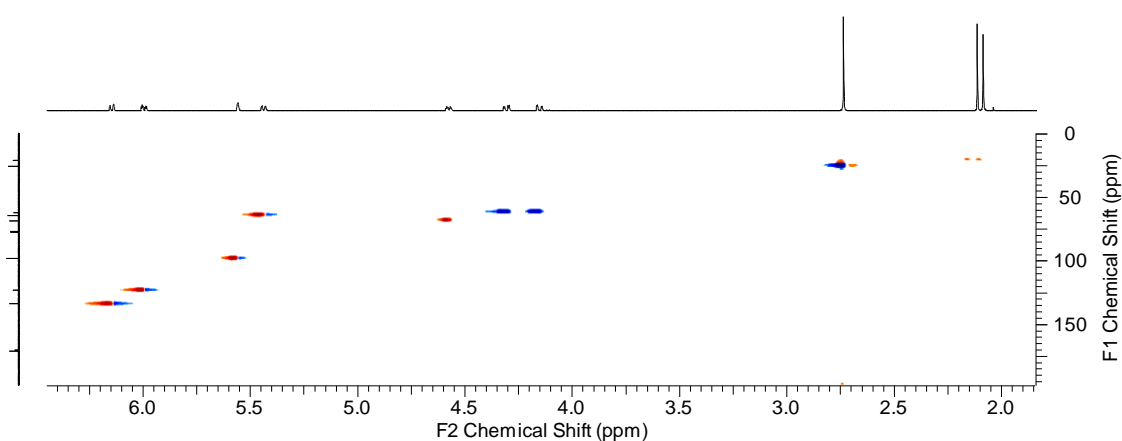


Figura 120. Espectro gHSQC del producto entre *tOAcGlu* y NHS

Los ciclos de seis miembros con una insaturación, por ejemplo, los azúcares 2,3 insaturados, pueden adoptar diversas conformaciones en solución. Las formas estructurales clásicas

que adoptan los productos de reordenamiento de Ferrier son dos: estas se denominan 5H_0 y 0H_5 (Figura 121). Estas conformaciones pueden distinguirse mediante el análisis de las constantes de acoplamiento entre los protones 4 y 5.

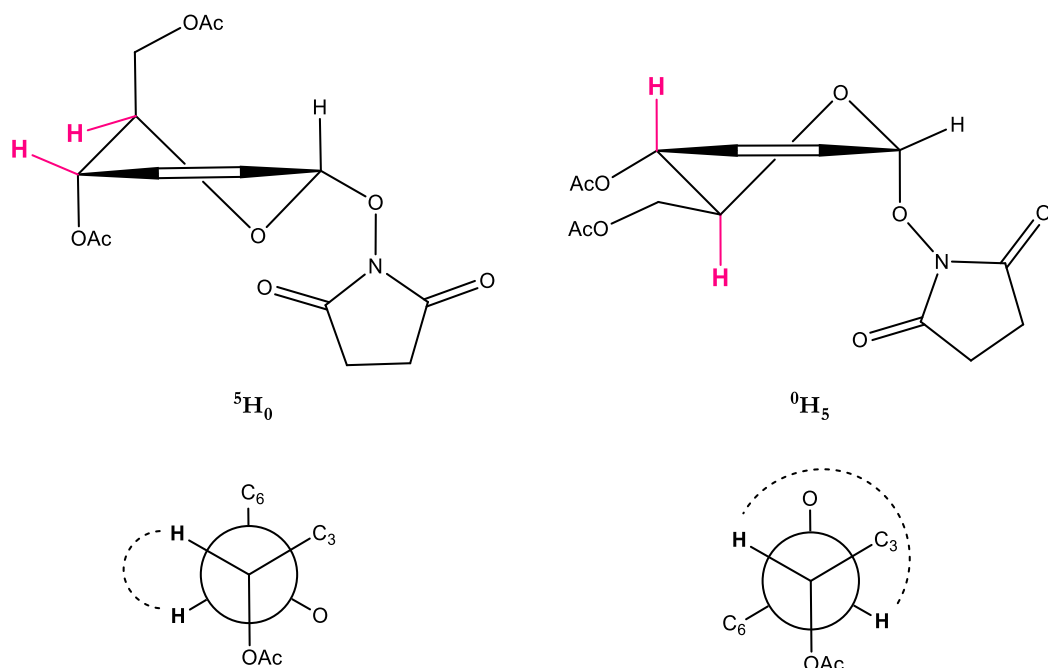


Figura 121. Posibles conformaciones del producto de Ferrier

En el espectro de 1H correspondiente se muestran los acoplamientos de los protones involucrados en este análisis. La constante de 9,89 Hz es típica de un acoplamiento escalar de dos protones pseudoaxiales. Esto confirma la presunción de que la conformación más estable en solución ($CDCl_3$) es la 0H_5 . Esto se condice con lo descrito en literatura que sostiene que las conformaciones termodinámicamente más estables serán las que tienen los sustituyentes más voluminosos en posición pseudoecuatorial.

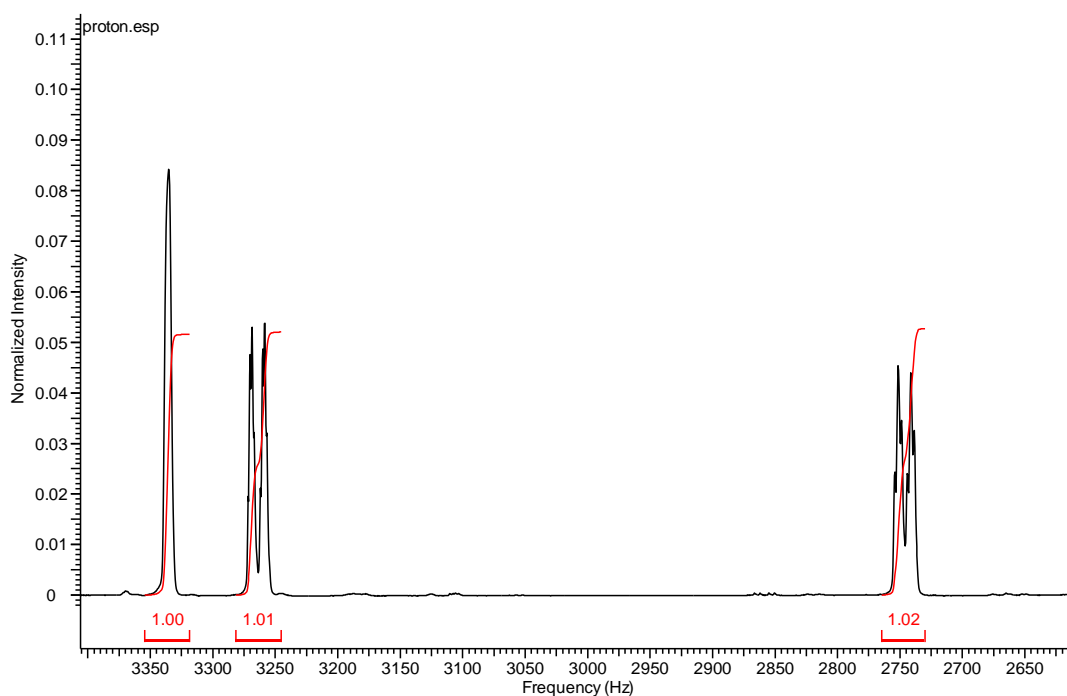


Figura 122. Señales de los hidrógenos de C1, C2 y C3

3.6.2.1.2 Adición de *N*-hidroxiftalimida

La ftalimida (1,3 isoindolinadiona) es una imida aromática, sólida, de color blanco que posee dos grupos carbonilos unidos a un grupo amina. Es un síntón muy importante en la química orgánica para preparar diversas moléculas biológicamente activas. Entre estas actividades, la más estudiada es la inhibición del factor de necrosis tumoral α (TNF- α)¹²⁹. Este factor promueve la inflamación de los sistemas en enfermedades autoinmunes, tal como la psoriasis, el asma refractaria, artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, etc. Por lo tanto, las reacciones de adición de la *N*-hidroxiftalimida a diferentes hidratos de carbono no sólo se convierten en una buena alternativa para la construcción de enlaces $-O-N$, sino que los productos también son estructuras con potencial actividad biológica.

De acuerdo a la sección experimental, las reacciones con *N*-hidroxiftalimida fueron llevadas a cabo en las mismas condiciones que las reacciones con NHS y se obtuvieron los productos de reacción de reordenamiento de Ferrier. Luego de una purificación sencilla se obtiene el anómero α con alto grado de pureza de acuerdo a lo analizado por espectrometría de RMN. Estos derivados son poco solubles en los solventes clásicos de análisis, tal como $CDCl_3$. Por ende, los espectros se

¹²⁹ (a) Miyachi, H.; Azuma, A.; Ogasawara, A.; Uchimura E.; Watanabe, N.; Kobayashi, Y.; Kato, F.; Kato, M.; Hashimoto, Y. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2858; (b) Lima, L. M.; Castro, P.; Machado, A. L.; Fraga, C. A.; Lugnier, C.; de Moraes, V. L.; Barreiro, E. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3067; (c) Zhu, X.; Giordano, T.; Yu, Q. S.; Holloway, H. W.; Perry, T. A.; Lahiri, D. K.; Brossi, A.; Greig, N. H. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5222.

realizaron en acetona- d_6 .

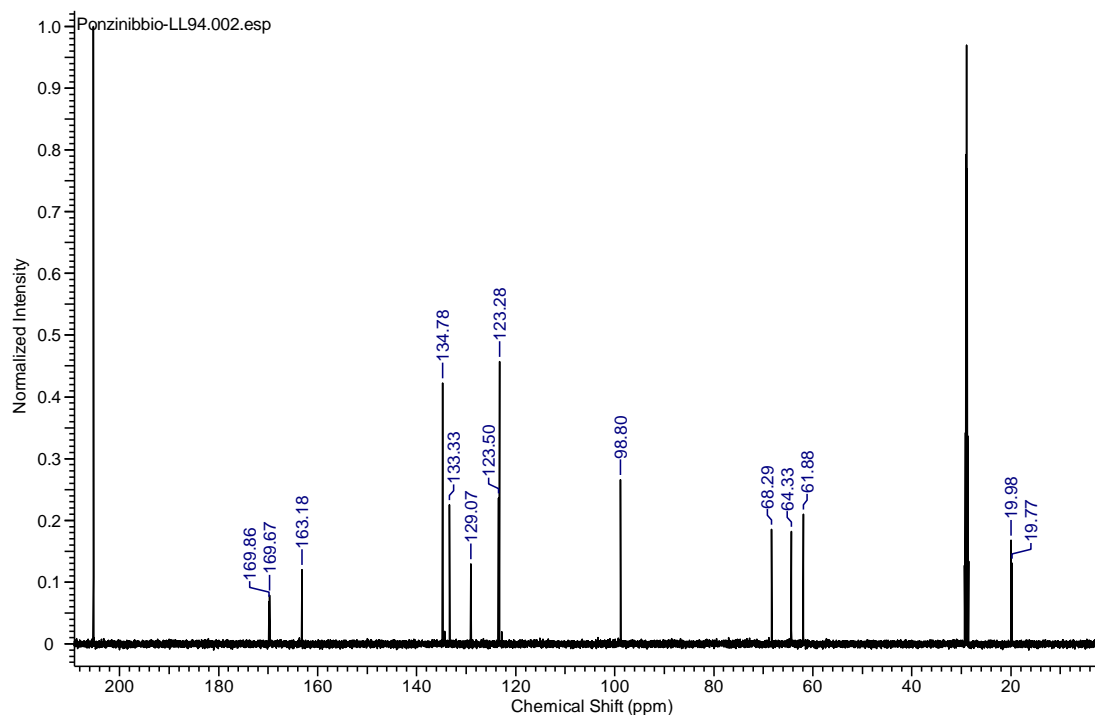


Figura 123. Espectro ^{13}C del derivado de la ftalimida y tOAcGlu

A campos más altos, entre 28 y 30 ppm, se encuentra la señal característica del solvente utilizado. La señal del carbono anomérico se encuentra a 96,80 ppm. Las características estructurales y conformacionales fueron analizadas de acuerdo a lo descrito anteriormente para los derivados succinimídicos, encontrándose características similares.

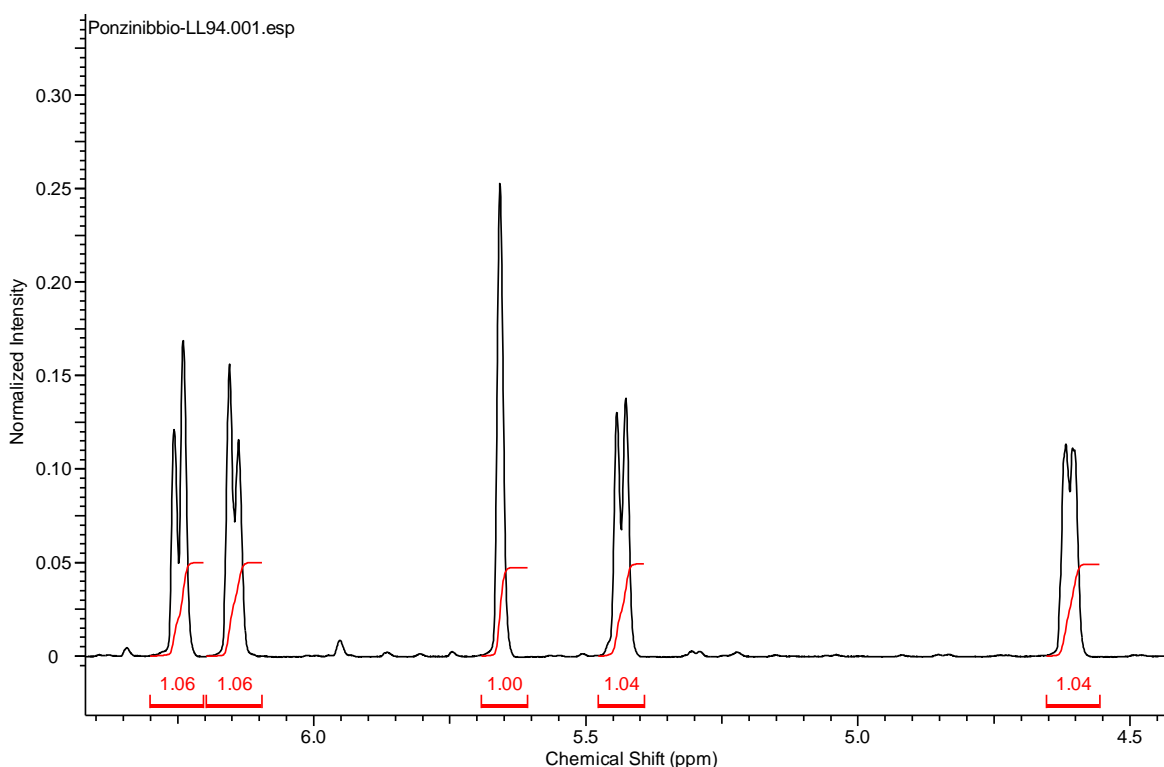


Figura 124. Espectro ^1H de 1-O-N-ftalamidil-4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido

3.6.2.2 Reacción de adición simple de la NHS y análisis de los productos

Los 2-deoxiglicósidos son intermediarios sintéticos versátiles y unidades estructurales muy comunes en muchas sustancias biológicas. La síntesis por glicosilación electrofílica de donores hidroxílicos con glicales es complicado porque estos son proclives al reordenamiento de Ferrier. El hidrobromuro de trifenilfosfina se ha reportado como un catalizador eficiente para la adición simple de glicales, en su mayoría protegidos por grupos bencilos. Por otro lado, el uso de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalizador a temperaturas superiores a la temperatura ambiente, también da como resultado los productos de adición simple, pero impurificados con los productos 2,3 insaturados.

En esta sección mostraremos los resultados obtenidos en las reacciones de adición simple de NHS a los glicales utilizando TPHB como catalizador. Cabe destacar que no se han encontrado reportes previos de la adición simple de estos nucleófilos a los tri-O-acetil-D-glicales.

En la Figura 125 se muestra el espectro gHSQC del producto de adición simple de la N-hidroxisuccinimida al tOAcGlu. A 2,65 ppm (H_{2c}) - 31,49 ppm (C2) y 1,98 ppm (H_{2a}) - 32,5 ppm (C2) se muestran las señales características del C2 y sus hidrógenos. La señal del carbono anomérico es única y se observa a 5,51 ppm (^1H) y 101,10 ppm (^{13}C). Corresponde al isómero α esperado.

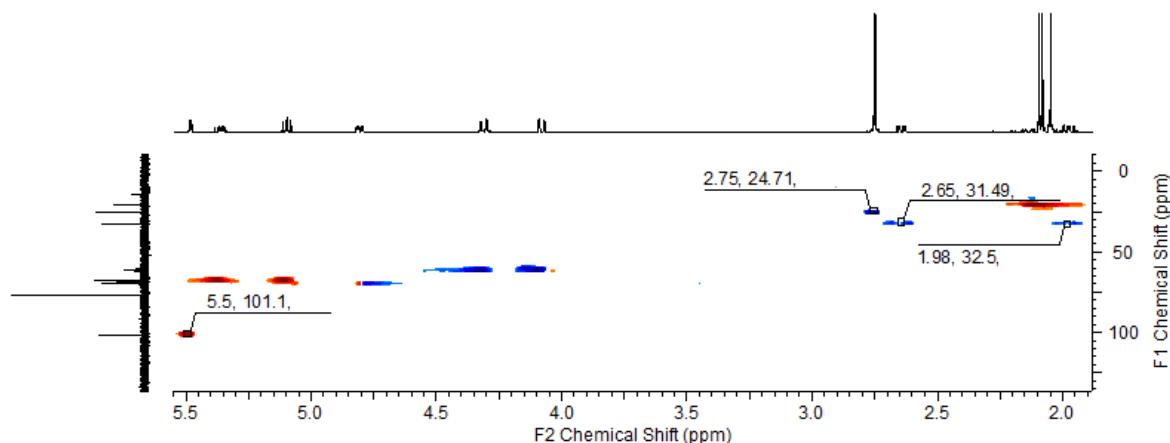


Figura 125. Espectro gHSQC del 2-deoxiglicósido

La señal del hidrógeno correspondiente al carbono anomérico en el espectro ^1H (Figura 127) es un doblete con una constante de acoplamiento de 4,23 Hz. Esta J nos da un ángulo diedro de 58° , por lo que corresponde al acoplamiento con el hidrógeno en posición axial unido al C2, que llamamos H_{2a} . El acoplamiento con el hidrógeno en posición ecuatorial, o H_{2e} , no se observa en este caso. La bibliografía indica que esta J_{1-2e} es casi imperceptible o nula según los sustituyentes del 2-deoxiglicósido analizado¹³⁰. La señal de H_{2e} se observa en el espectro protónico como un doblete a 2,65 ppm y tiene una J_{2e-2a} grande de 13,95 Hz y una $J_{2e-3} = 5,46$ Hz, valores esperados para este glicósido (Figura 126).

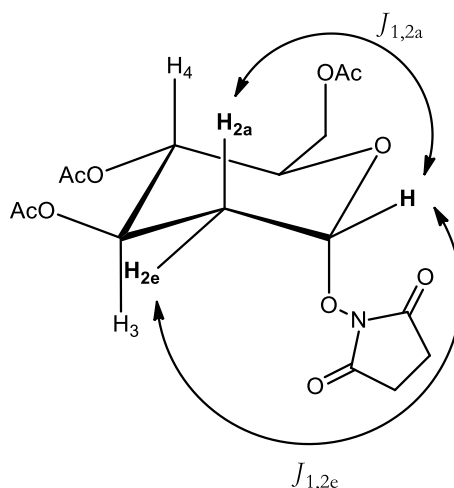


Figura 126. Conformación silla del producto esperado

¹³⁰ Seta, A.; Tokuda, K.; Kaiwa, M.; Sakakibara, T. *Carb. Res.* **1996**, 281, 129.

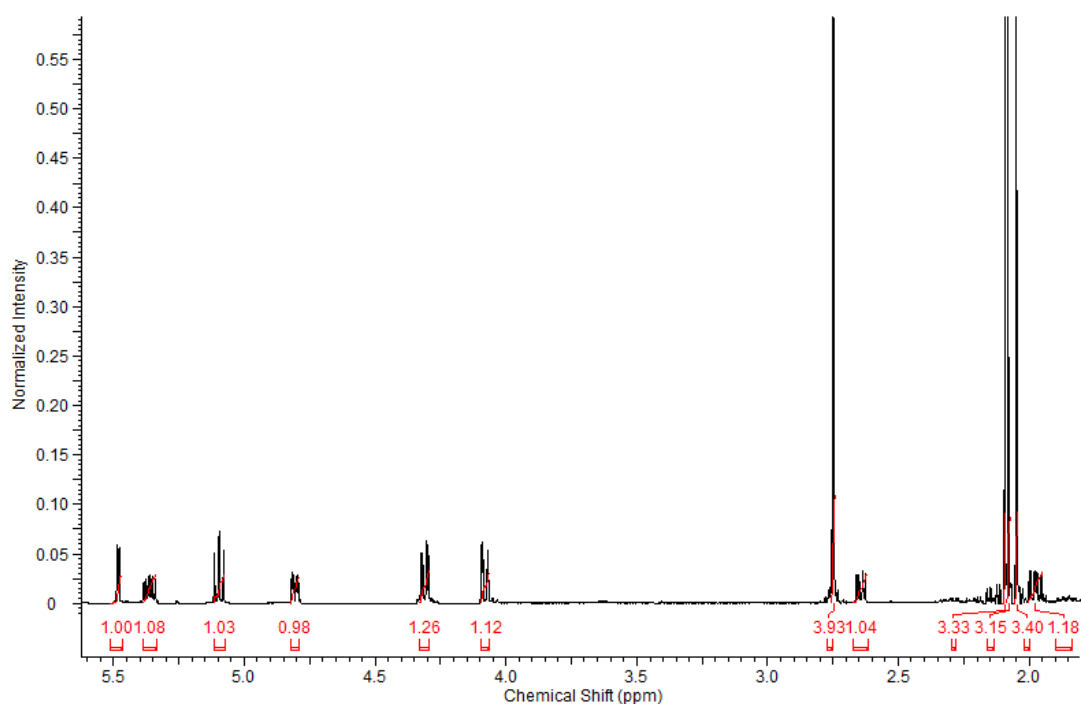


Figura 127. Espectro ^1H del 2-deoxiglicósido

El derivado de la D-galactosa también ha sido sintetizado bajo las mismas condiciones. El análisis de los espectros de RMN ha determinado que el único producto es el isómero α . La única diferencia en el espectro, como era de esperarse, es el acoplamiento de los hidrógenos unidos al C3, C4 y C5, debido a la posición espacial del grupo acetoxi en el C4.

3.7 Hidracinólisis

La reacción de hidracinólisis es muy conocida por ser parte de la síntesis de Gabriel de aminas primarias. Este método fue presentado en 1926 y se conoce como procedimiento de Ing-Manske¹³¹. Involucra a la ftalimida sustituida, con un grupo R (alquil, en la mayoría de los casos) en el nitrógeno, y a la hidracina, dando como productos a la amina primaria deseada y la ftalhidrazida. Esta reacción fue una mejora a la síntesis de Gabriel, en la que se realizaba una hidrólisis ácida en lugar de la hidracinólisis, dando como producto la sal de la amina primaria.

En este trabajo, la reacción de transferencia de acilo con hidracina fue llevada a cabo con los derivados de la ftalimida y con los derivados de la succinimida. En ambos casos, se obtuvo el aminoxi glicósido en buenos rendimientos. En la *Figura 128* se puede observar el mecanismo de la reacción de hidracinólisis de uno de los derivados succinimídicos 2,3 insaturados.

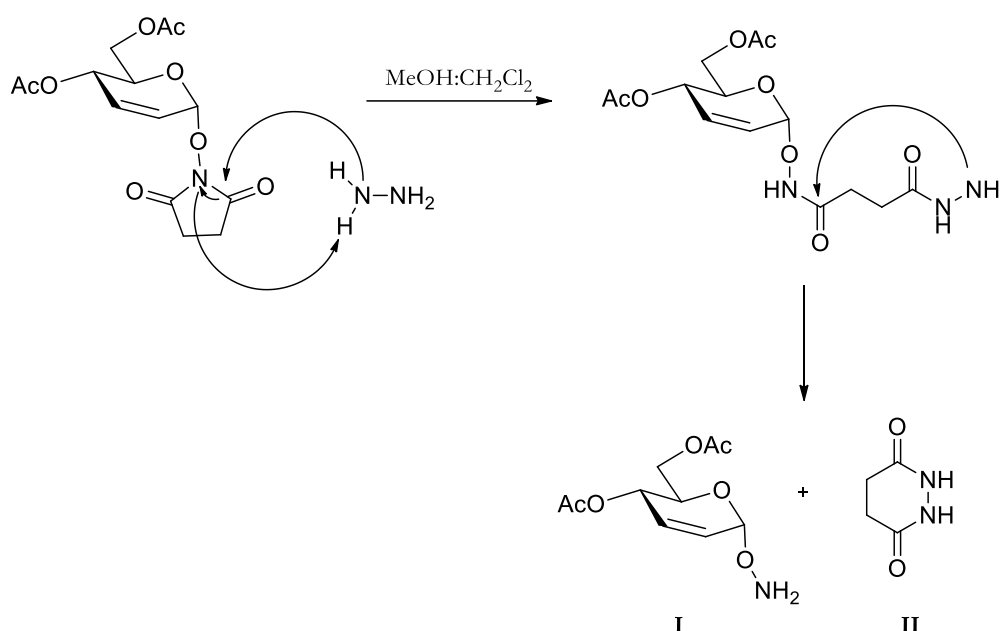


Figura 128. Hidracinólisis de *O*-*N*-Succinimidil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido

En el espectro de RMN de ^{13}C (*Figura 129*) del DOAcGlu-ONH₂ se observa claramente la presencia de un único anómero a 98,13 ppm. Por otro lado, ya no se observan las señales de los metilenos del anillo succinimídico a campos más altos, lo que demuestra que la hidracinólisis es completa. Con el análisis de los espectros ^1H y gHSQC se ha determinado que la configuración anomérica es la misma que el sustrato de la reacción, tal como se esperaba.

¹³¹ Ing, H. R.; Manske, R. H. F. *J. Chem. Soc.* **1926**, 2348.

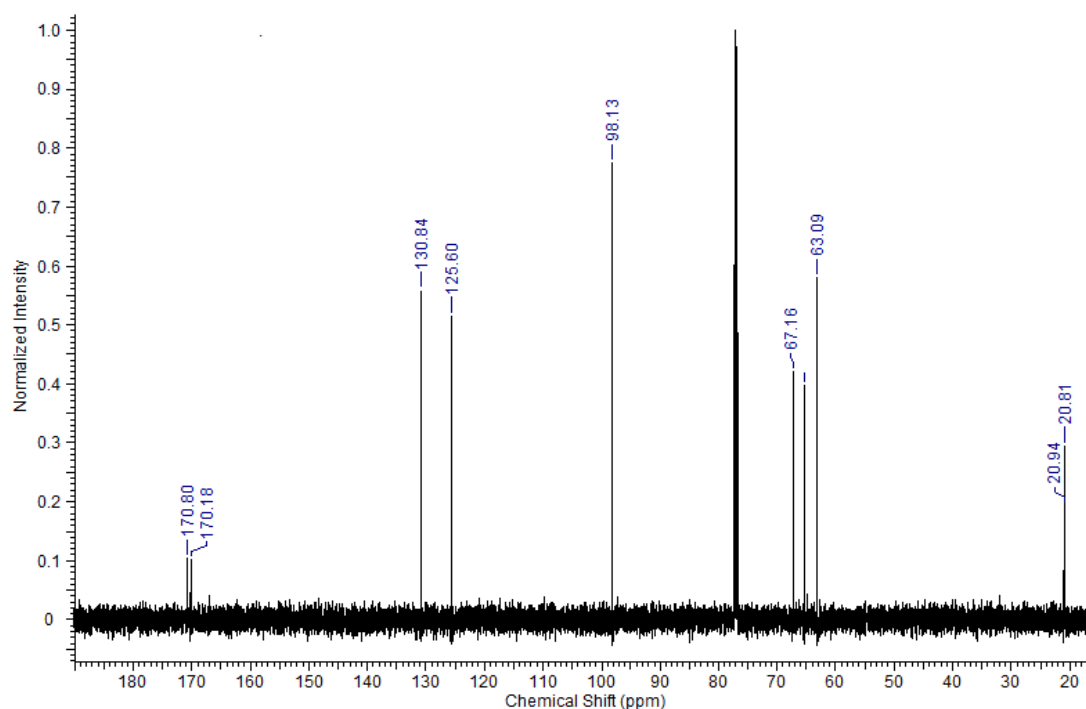


Figura 129. Espectro ^{13}C de DOAcGlu-ONH₂

Además de la reacción de hidracinólisis descrita los sustratos también pueden reaccionar con bases fuertes como metóxido de sodio dando la consecuente apertura del anillo succinimídico y de desacetilación de los oxihidrilos como se ilustra en la figura.

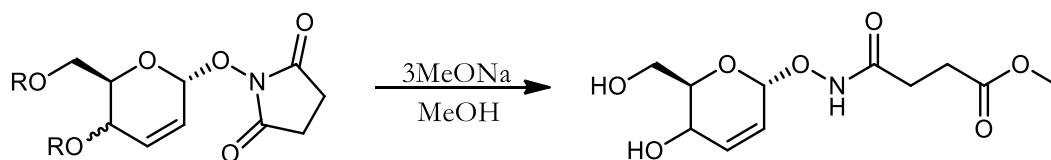


Figura 130. Apertura del anillo succinimídico con MeONa.

3.8 Reacciones de aminoxi-glicósidos

Los azúcares sintetizados y descritos en la sección anterior poseen un grupo $-O-NH_2$ anomérico libre. Este nitrógeno libre es reactivo y podría sufrir diferentes reacciones. Con el objetivo de sintetizar bases de Schiff derivadas de azúcares se procedió a investigar la reacción de condensación entre los $-O-N-$ glicósidos y diferentes aldehídos.

3.8.1 Reacciones de condensación con aldehídos heterocíclicos

Las bases de Schiff, nombradas en honor a Hugo Schiff, fueron reportadas por primera vez por este científico en el siglo XIX. Estas sustancias son muy utilizadas en la química orgánica en la formación de enlaces carbono-nitrógeno y son importantes por sus aplicaciones en variados campos, tal como el biológico, inorgánico y también en la química analítica. Entre las actividades biológicas que presentaron estos compuestos se encuentra la actividad antitumoral¹³², antiinflamatoria¹³³, antidepresiva¹³⁴, antiviral¹³⁵, antibacterial¹³⁶, entre otras.

En este trabajo se llevaron a cabo reacciones de condensación con los aminoxi glicósidos y con aldehídos heterocíclicos: furfural y 2-tiofencarbaldehído. La purificación de estos productos se realizó por cromatografía en columna flash utilizando sílica y usando nitrógeno para obtener la separación de los isómeros E y Z¹³⁷ en cada caso. El isómero mayoritario obtenido en todas las reacciones es el E, esto se condice con los datos reportados en literatura que indican que este isómero es el más estable termodinámicamente. En la Tabla 20 se indican los datos espectroscópicos de los hidrógenos unidos al carbono olefínico de la oxima y los datos espectroscópicos ^{13}C del carbono para los isómeros E y Z de todos los productos.

¹³² Zhang, L.; Jiang, H.; Cao, X.; Zhao, H.; Wang, F.; Cui, Y.; Jiang, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3961.

¹³³ (a) Nehad, A.; El-Sayed.; Awadalla, F.M.; Ibrahim, N.A.; ElSaadi, M.T. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3147; (b) Sondhi, S.; Singh, N.; Kumar, A.; Lozachc, O.; Meijer, L. *Bioorg. & Med. Chem.* **2006**, *14*, 3758.

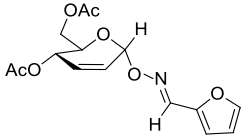
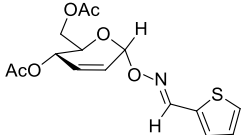
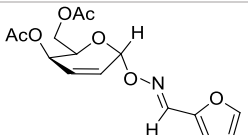
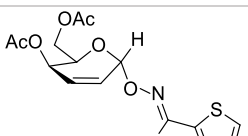
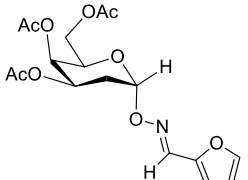
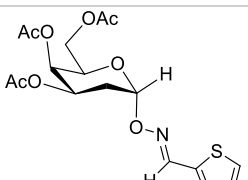
¹³⁴ Thomas, A.B.; Nanda, R.K.; Kothapalli, L.P.; Hamane, S.C. *Arabian J. Chem.* **2011**.

¹³⁵ Kumar, K.S.; Ganguly, S.; Veerasamy, R.; Clercq, E.D. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5474.

¹³⁶ Baluja, S.; Solanki, A.; Kachhadia, N. *J. Iranian Chem. Soc.* **2006**, *3*, 312.

¹³⁷ Isómeros E y Z en referencia al doble enlace de la imina.

Tabla 20. Productos de la condensación con aldehídos heterocíclicos

	Producto ^a	t (hs.)	Rend. (%) ^b	E:Z	δ Oxima E ¹ H/ ¹³ C (ppm)	δ Oxima Z ¹ H/ ¹³ C (ppm)
1		36	90	9:1	8,06/140,7	8,04/141,6
2		24	87	8:2	8,34/145,8	7,80/142,3
3		24	90	9:1	8,05/141,3	7,55/142,3
4		24	90	8:2	8,33/145,8	7,85/142,3
5		36	90	9,5:0,5	8,06/141,2	8,05/141,3
6		36	79	9:1	8,34/145,9	7,81/142,3

^a En las figuras se muestran los isómeros E de los productos sintetizados. ^b Rendimiento de la mezcla de isómeros.

3.8.1.1 Análisis estructural de los productos

Se llevó a cabo el análisis estructural por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de todos los productos. Se mostrará a continuación el análisis realizado para un derivado de la D-glucosa 2,3 insaturado (compuesto **1**, Tabla 20) y para un 2-deoxiglicósido derivado del D-galactal (compuesto **6**).

El compuesto **1** fue sintetizado por condensación entre el DOAcGlu-ONH₂ y el furfural como se muestra en la Figura 131. Los isómeros E y Z pudieron ser separados mediante cromatografía en columna flash. En el espectro gHSQC (Figura 132) se observan todas las señales correspondientes al isómero E.

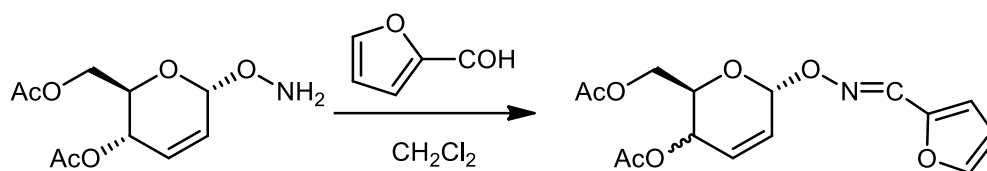


Figura 131. Esquema de la reacción de condensación para dar el compuesto 1

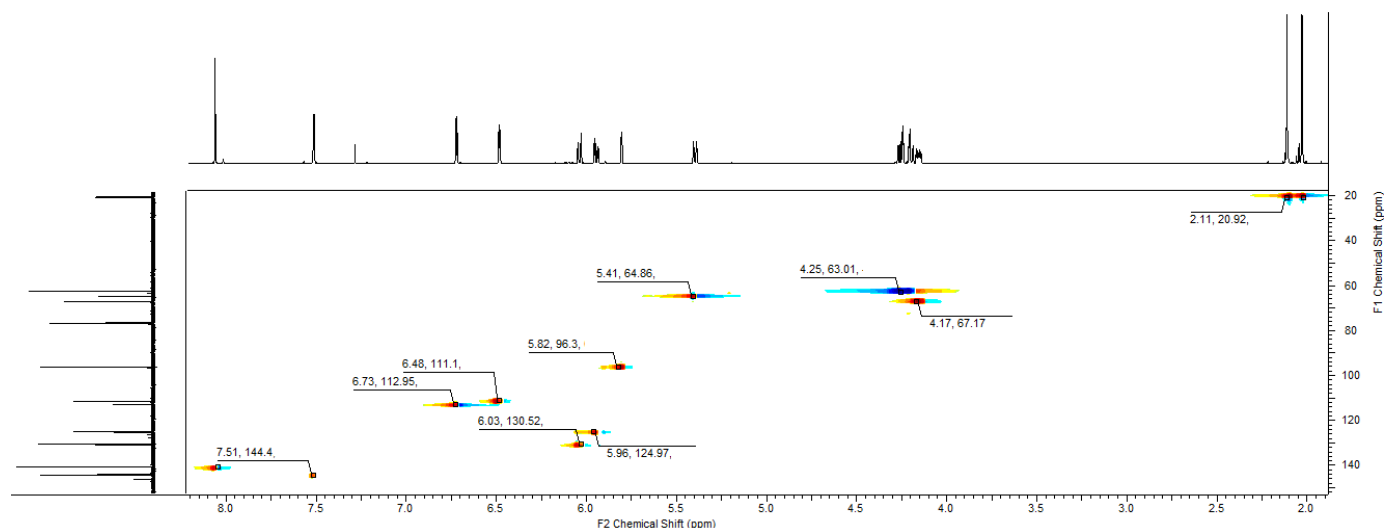


Figura 132. Espectro gHSQC del producto de condensación de DOAcGlu-ONH₂ con furfural

En el espectro ¹H (Figura 133) se observa la señal correspondiente al hidrógeno unido al carbono anomérico a 5,80 ppm como un doblete con una constante de acoplamiento con el hidrógeno del C2 $J_{1,2} = 2,0$ Hz, dando un ángulo diedro de 55°¹³⁸. Esto se condice con la posición propuesta pseudoecuatorial del hidrógeno del C1. Por lo tanto, podemos afirmar que la configuración α anomérica se mantiene después de la reacción de condensación, tal como se esperaba. También, conociendo las constantes de acoplamiento de los hidrógenos unidos al C4 y al C5 se puede estimar cual es la conformación mayoritaria de este compuesto en solución (CDCl₃). Las señales de H-4 y H-5 se pueden observar a 5,40 ppm (dt) y a 4,30 (ddd) respectivamente. La $J_{4,5}$ es de 9,33 Hz, y corresponde a un ángulo de casi 180°, por lo tanto, se condice con la conformación ⁰H₅ (Figura 133).

¹³⁸ Utilizando la ecuación HLA, como se hizo en las secciones anteriores.

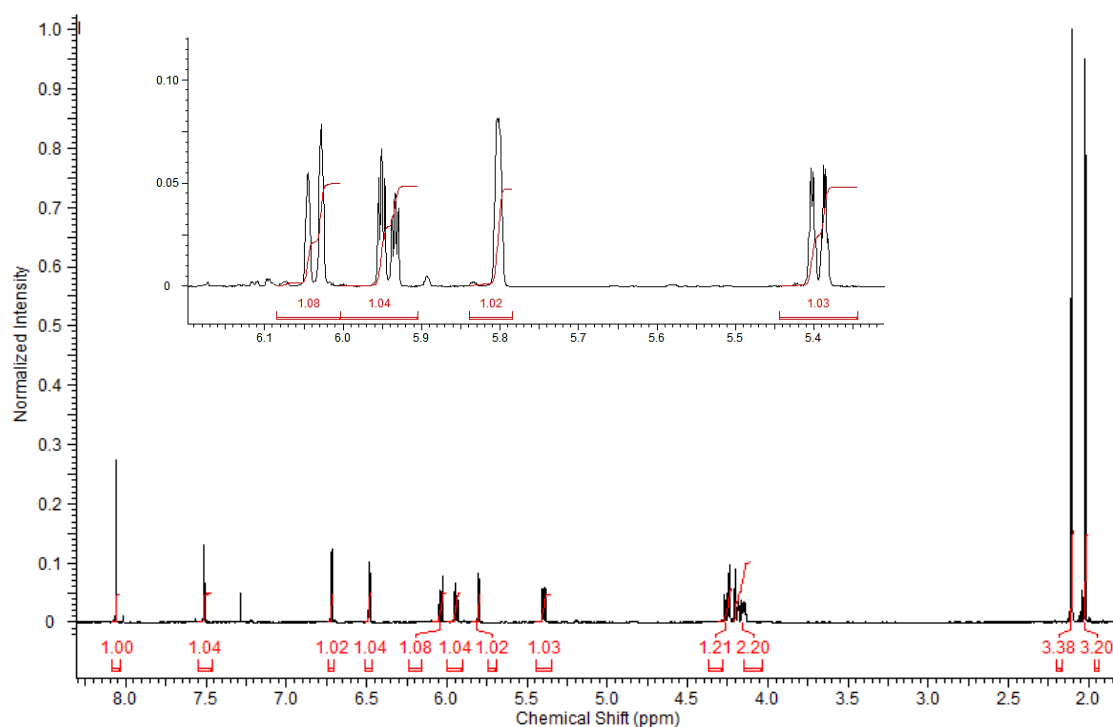


Figura 133. Espectro ^1H del compuesto 1

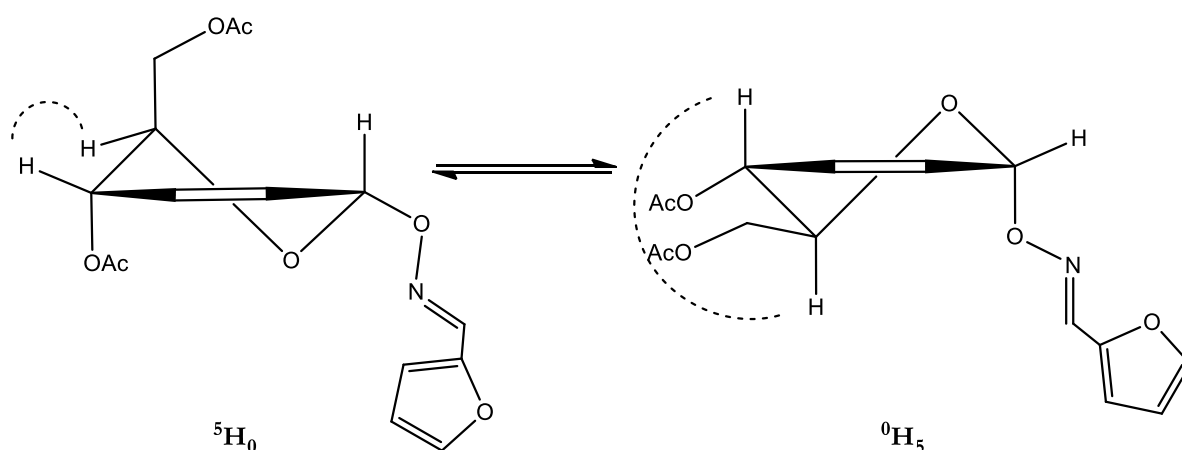


Figura 134. Equilibrio entre las conformaciones posibles del compuesto 1

El análisis realizado por RMN puede ser confirmado por difracción de rayos X. El compuesto **1** fue cristalizado por evaporación lenta (Hexano/Acetato de Etilo - 9,5:0,5), obteniéndose cristales blancos en forma de aguja. En la siguiente figura, se observa la representación ORTEP del compuesto obtenido.

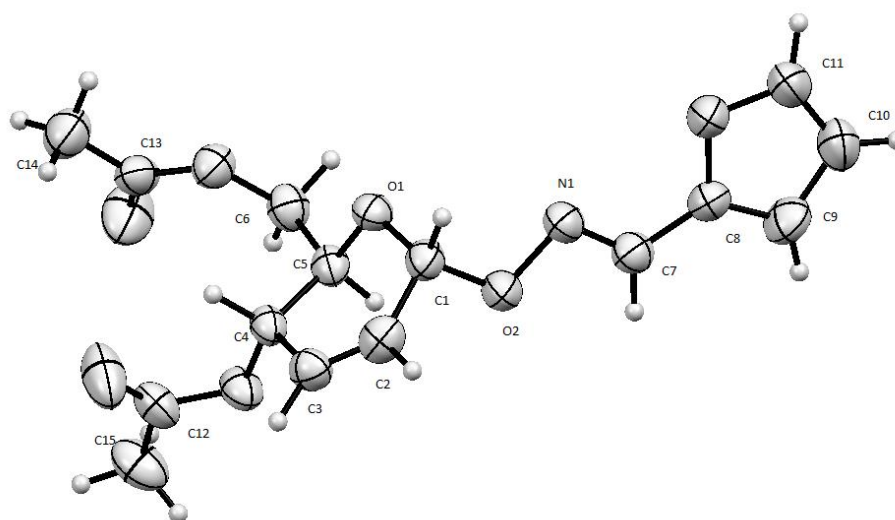


Figura 135. Representación ORTEP del compuesto 1

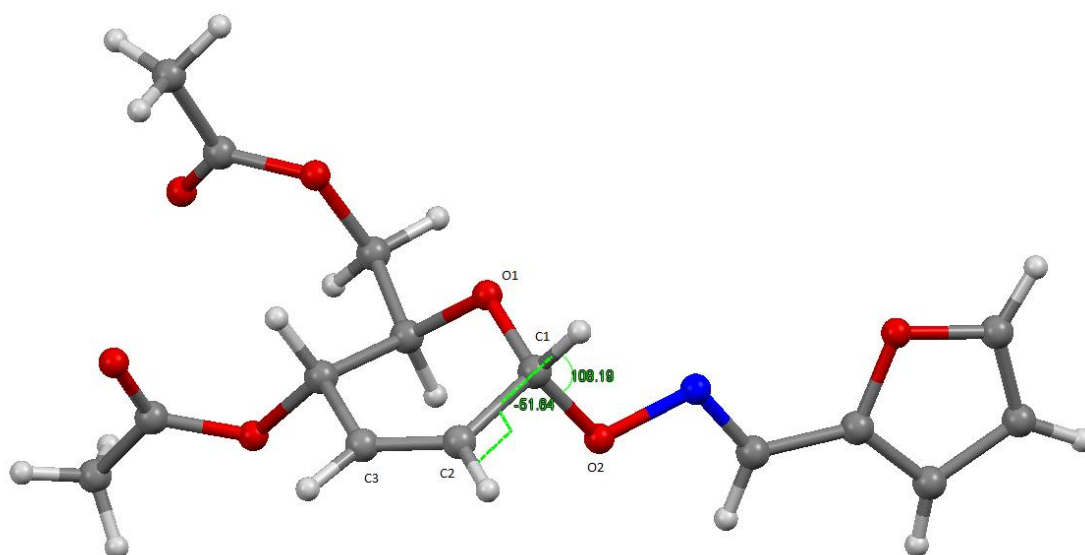


Figura 136. Ángulo de torsión H1-C1-C2-H2

El anillo piranósico presenta las características de los productos de reordenamiento de Ferrier: la distancia de enlace C2-C3 es de 1,299 Å, correspondiente a un doble enlace carbono-carbono. Por otro lado, el ángulo de H1-C1-O2 es de 108°, característico de la posición ecuatorial del hidrógeno y el ángulo de torsión H1-C1-C2-H2 medido es de 51°, lo que se condice con lo calculado por las constantes de acoplamiento de las señales en el espectro ^1H .

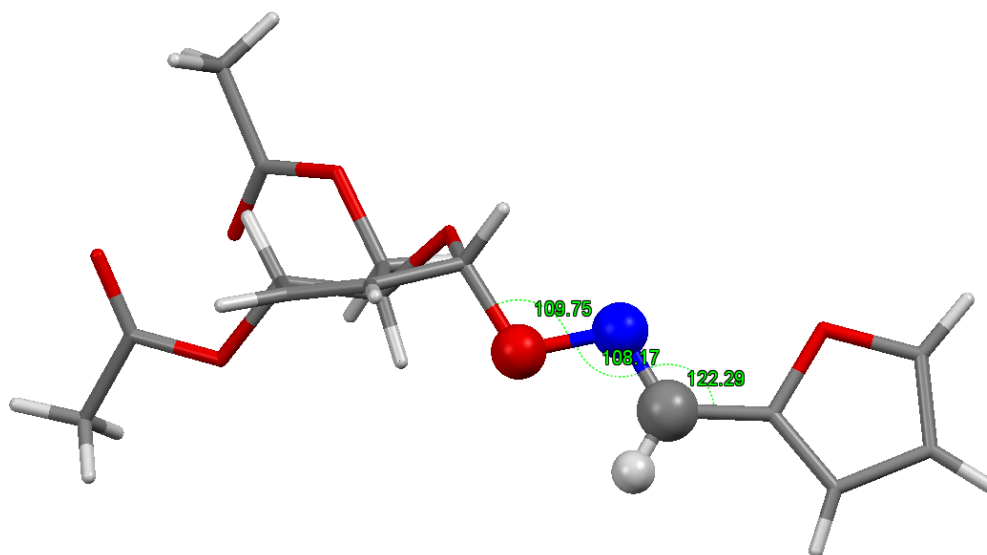


Figura 137. Base de Schiff

Las distancias y ángulos de enlace entre el glicósido y el heterociclo presentan una geometría casi plana alrededor de la base de Schiff. Se puede apreciar claramente en la *Figura 137* la isomería E del compuesto **1**. En la *Figura 138* se observa claramente la conformación 0H_5 , confirmando lo propuesto por el análisis de resonancia magnética nuclear.

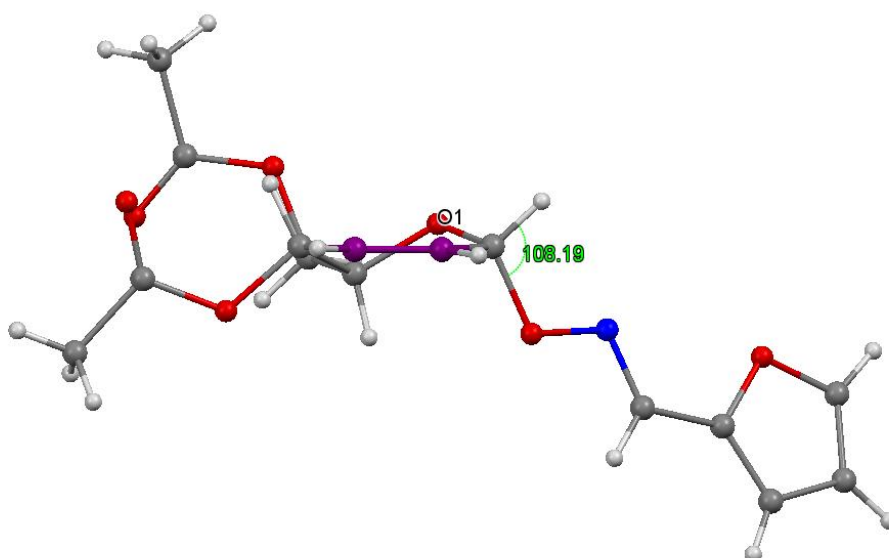


Figura 138. Conformación del glicósido 0H_5

La utilización de D-galactal como sustrato hace más sencilla la obtención de los derivados 2-deoxi. Como se mencionó anteriormente, se mostrará el análisis espectroscópico realizado para el O-(tiofen-2-metilen)-aminoxi 3,4,6-tri-O-acetil-2-deoxi- α -D-treo-hex-piranósido (Tabla 20, compuesto **6**).

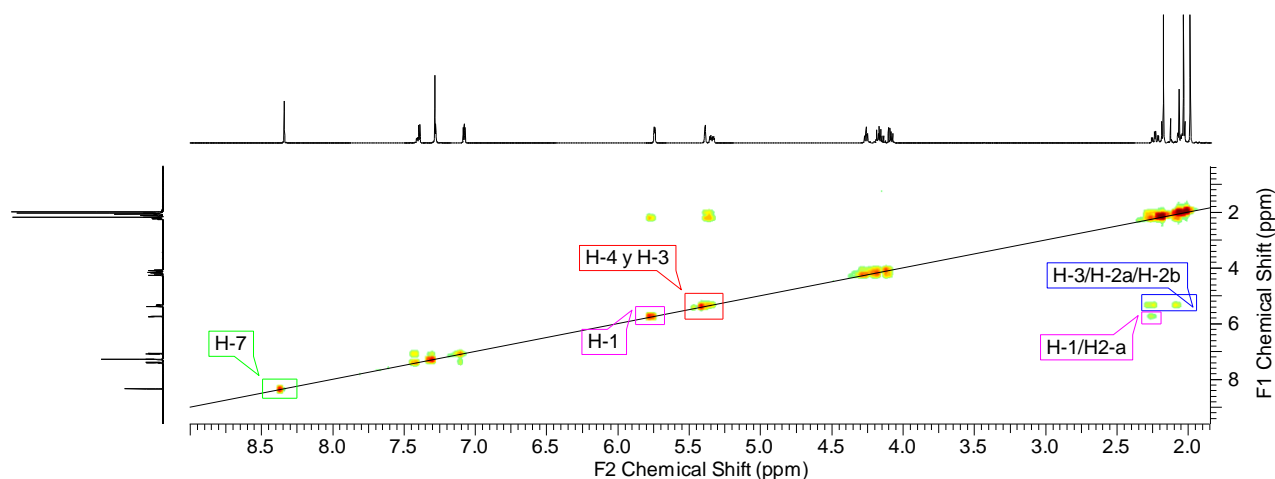


Figura 139. Espectro COSY del compuesto 6

Como se explicitó en la Tabla 20, se obtuvieron los isómeros E y Z, siendo el primero el mayoritario. En la *Figura 139* se observa el espectro correlación COSY del isómero E, que utilizamos para asignar las señales de los hidrógenos del espectro ^1H (*Figura 140*). A campos altos, encontramos las señales características de los hidrógenos Ha y Hb unidos al C2 (2,32 y 2,23 ppm). Uno de estos dos hidrógenos se correlaciona con el hidrógeno unido al carbono anomérico (H-1), que tiene una constante de acoplamiento de 3,23 Hz. Este es un acoplamiento típico axial-ecuatorial, por lo tanto, el hidrógeno es el H-2a. Era de esperarse que la constante de acoplamiento entre H-1 y H-2b sea nula o casi imperceptible, esto se atribuye a la rigidez del sistema cíclico. A campos más bajos se observa el hidrógeno de la oxima, H-7, como un único singlete y entre 7-7,5 ppm las señales de los 3 hidrógenos aromáticos del heterociclo.

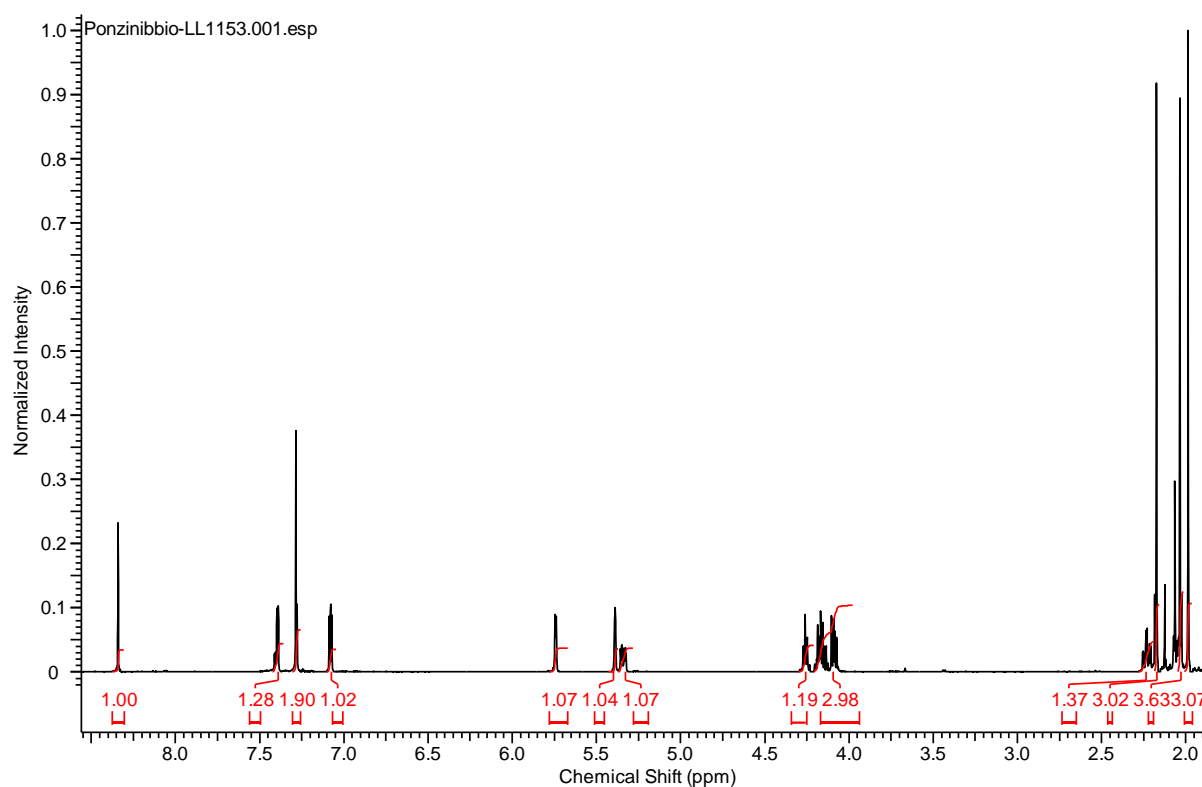


Figura 140. Espectro ^1H del compuesto 6

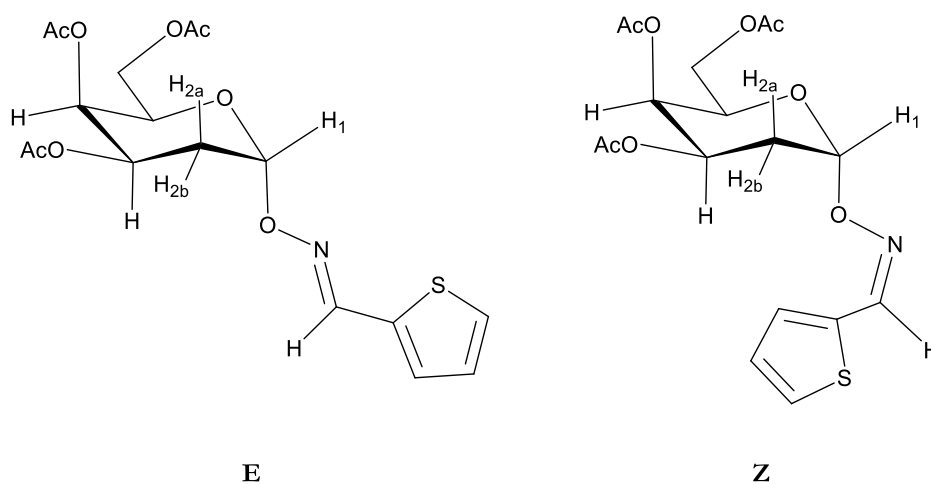


Figura 141. Productos obtenidos

En el espectro gHSQC (Figura 142) se muestran las correlaciones de las señales del espectro de ^{13}C con las señales de los hidrógenos descriptas en el párrafo anterior. Puntualmente se destacan las señales C2- $\text{H}_{2a}/\text{H}_{2b}$ (28,38 ppm, ^{13}C), característico de un 2-deoxiglicósido, la señal de la oxima (145,56 ppm, ^{13}C) y la correspondiente al carbono anomérico α (99,25 ppm, ^{13}C).

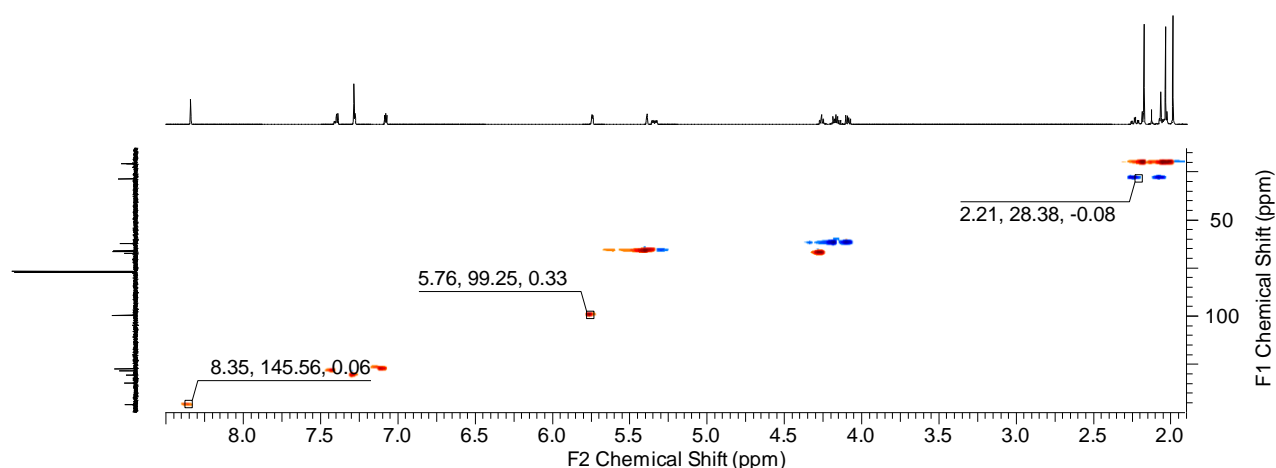


Figura 142. Espectro *gHSQC*

A modo de ejemplo, se muestra a continuación un espectro ^{13}C y otro ^1H con la mezcla de isómeros E y Z. Lo que se observa en el espectro ^{13}C (Figura 143) es un leve corrimiento a campos más bajos de las señales correspondientes al isómero E.

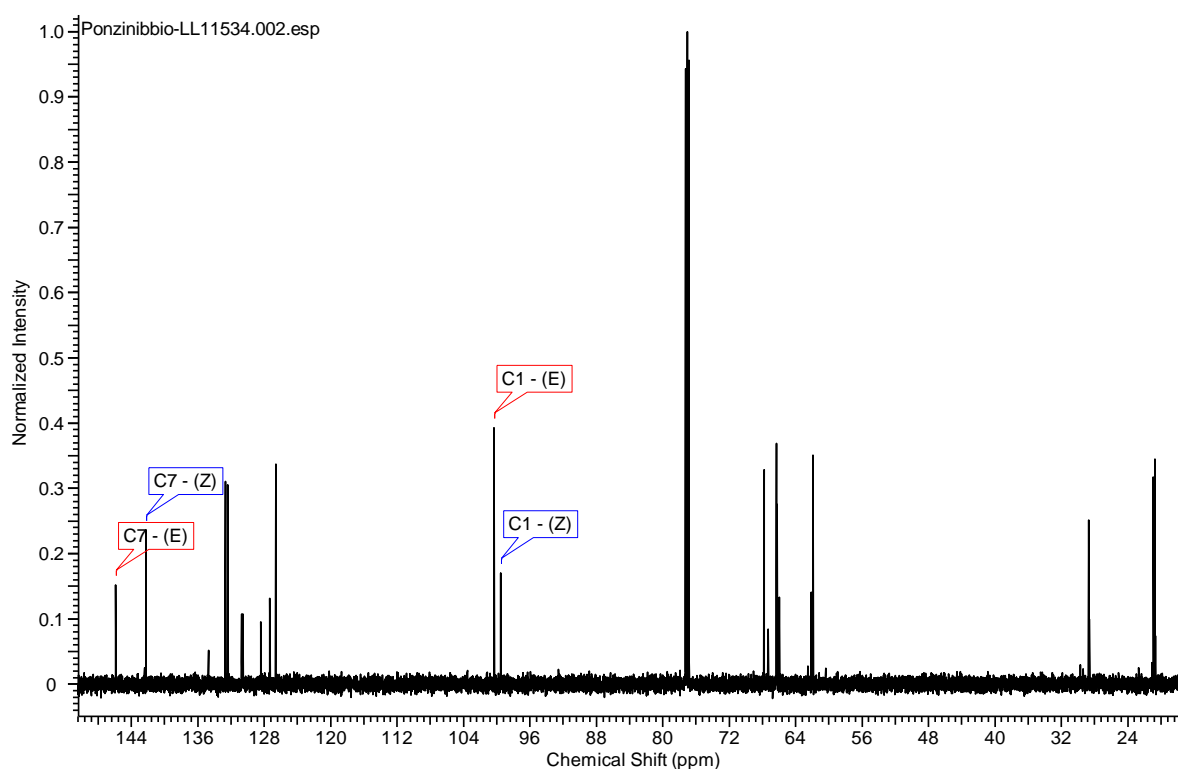


Figura 143. Espectro ^{13}C de la mezcla de isómeros E y Z

Por otro lado, en el espectro ^1H (Figura 144) de esta mezcla, se puede ver que la multiplicidad de las señales es la misma para los dos isómeros, igual que sus constantes de acoplamiento. El único factor que cambia es la intensidad de la señal, que es mayor para el isómero de mayor proporción de la mezcla. Cabe aclarar que la muestra a la que se le hizo el análisis espectroscópico es una

fracción mezcla aleatoria de una purificación por columna cromatográfica y no indica las proporciones reales de los productos de la reacción obtenidos.

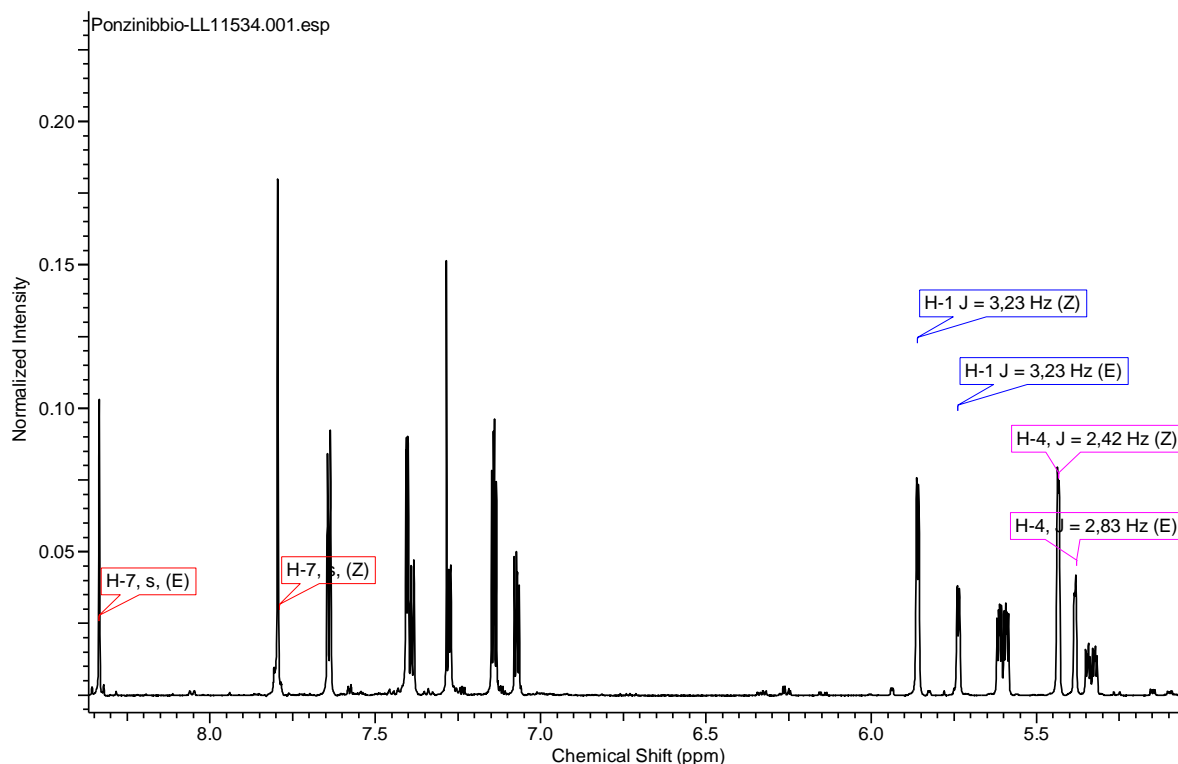


Figura 144. Espectro ^1H de la mezcla de isómeros E y Z

3.8.2 Reacciones de condensación con aldehídos fenólicos

Las funciones conjugadas de un anillo aromático y la base de Schiff han sido descritas especialmente por poseer una amplia e interesante actividad biológica antimicrobiana¹³⁹.

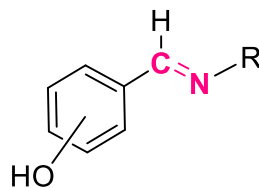


Figura 145. Estructura de O-base de Schiff conjugado con un anillo fenólico

En este trabajo se presenta la síntesis de bases de Schiff unidos a un O-glicósido (Figura 146) y a un anillo fenólico. Es importante mencionar que todos los compuestos sintetizados son nuevos

¹³⁹ (a) Zhou, Y.; Zhao, M.; Wub, Y.; Li, C.; Wub, J.; Zheng, M.; Peng, L.; Peng, S. *Bioorg. & Med. Chem.* **2010**, *18*, 2165; (b) Yousif, E.; Rentschler, E.; Salih, N.; Salimon, J.; Hameed, A.; Katan, M. *J. of Saudi Chem. Soc.* **2011**, *1*; (c) Rupesh, K.R.; Deepalatha, S.; Krishnaveni, M.; Venkatesan, R.; Jayachandran, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1494; (d) Kundariya, D.S.; Bheshdadia, B.M.; Joshi, N.K.; Patel, P.K. *Internat. J. Chem. Tech. Res.* **2011**, *3*, 238.

y no se encuentran reportados en la literatura de acuerdo con la exhaustiva búsqueda bibliográfica realizada. Se llevaron a cabo las reacciones con los derivados de la D-glucosa y la D-galactosa acetilados con *o*-, *m*- y *p*-hidroxibenzaldehído.

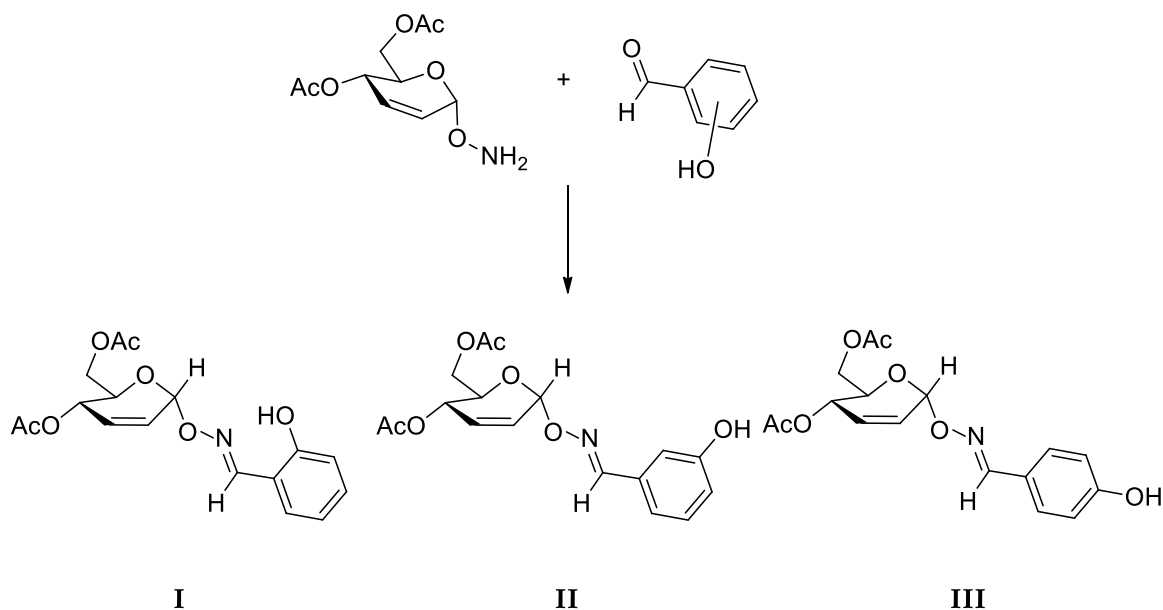


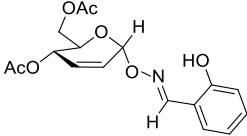
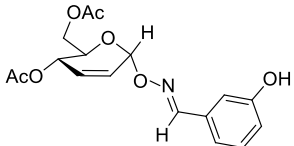
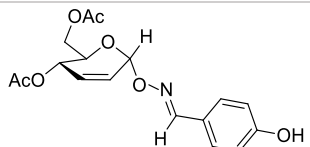
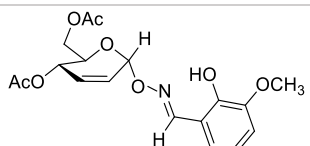
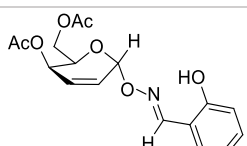
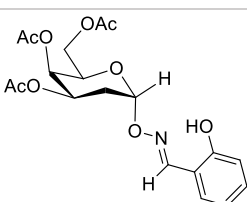
Figura 146. Reacción de condensación de DOAcGluONH₂ con *o*-hidroxibenzaldehído

Experimentalmente, la reacción de condensación es sencilla, pero con tiempos largos. Los rendimientos obtenidos fueron muy buenos en todos los casos y la estereoselectividad anomérica permanece invariable luego de la reacción. Todos los productos aislados y purificados tienen la configuración α , tal como se muestra en la Figura 146. De la misma manera se realizaron las reacciones de condensación con *o*-vainillin.

3.8.2.1 Análisis estructural y conformacional de los productos

Se llevaron a cabo todos los análisis mediante resonancia magnética nuclear. De acuerdo con lo analizado se pudo afirmar que las estructuras coinciden con las esperadas.

Tabla 21. Datos espectroscópicos y experimentales de los productos obtenidos

	Producto	t (hs.)	Rend. (%)	$J_{2,1}$	$J_{2,3}$	$J_{3,1}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	δ Oxima E $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (ppm)
1		48	90	1,6	9,3	2,0	5,2	2,4	8,27/153,7
2		72	92	1,6	9,7	2,4	5,2	2,4	8,12/151,0
3		72	86	1,2	9,4	2,5	4,9	2,3	8,10/151,1
4		96	90	1,6	9,6	2,6	4,8	2,0	8,30/153,0
5		48	82	1,6	2,3	2,9	5,2	2,0	8,28/153,7
6		48	85	2,4 ^a	-	-	4,8	2,8	8,30/153,0

^a La señal en el espectro ^1H del H-1 es un único doblete.

Ejemplificaremos el análisis estructural y conformacional realizado para todos los compuestos utilizando las bases **1** y **6** (Tabla 21). El compuesto **1** fue sintetizado por condensación del DOAcGlu-ONH₂ y *o*-hidroxibenzaldehído. En la *Figura 147* se muestra la estructura de este compuesto, indicando las constantes de acoplamiento plasmadas en la Tabla 21. Datos espectroscópicos y experimentales de los productos obtenidos y las correlaciones con estos hidrógenos se pueden observar claramente en el espectro gHSQC (*Figura 148*).

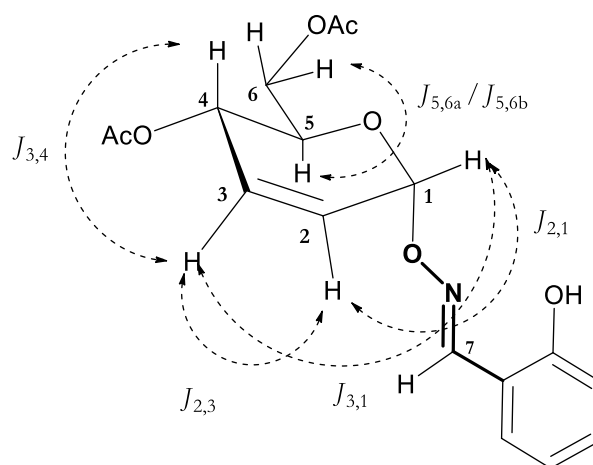


Figura 147. Estructura del compuesto 1

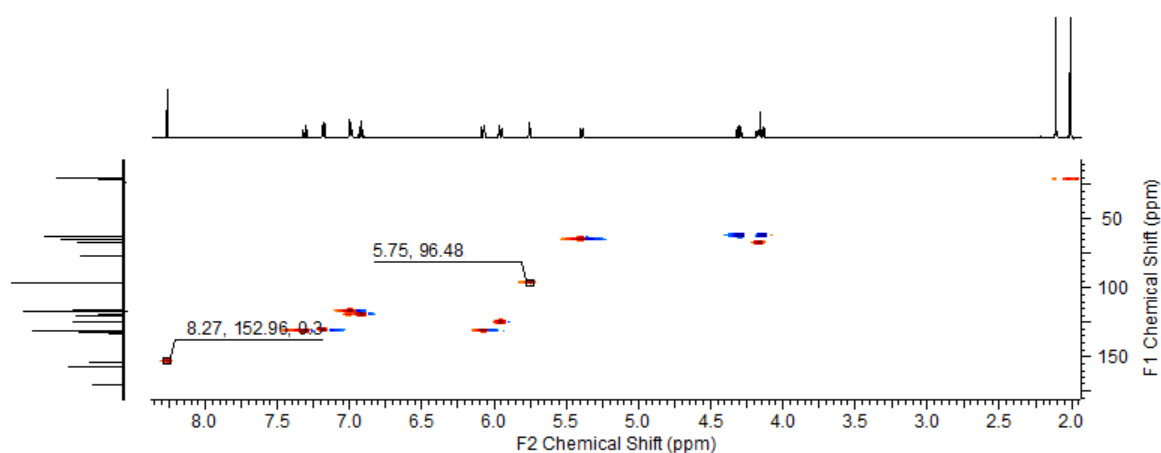


Figura 148. Espectro gHSQC del compuesto 1

En el espectro de RMN ^1H (Figura 149) se observan claramente todas las señales correspondientes a la estructura propuesta coincidentes sus integraciones, multiplicidades y valores de desplazamiento químico. La constante de acoplamiento entre los hidrógenos H-4 (dq a 5,2 ppm) y H-5 (ddd a 4,4 ppm) es de 9,69 Hz, lo que condice con una conformación mayoritaria $^0\text{H}_5$ (Figura 150). Si se amplía el espectro ^1H , se observa que la señal correspondiente al H-1 es un triplete. Esto se atribuye a un acoplamiento de largo alcance con el H-3 de orden de 1,6 Hz, además del acoplamiento con el H-2.

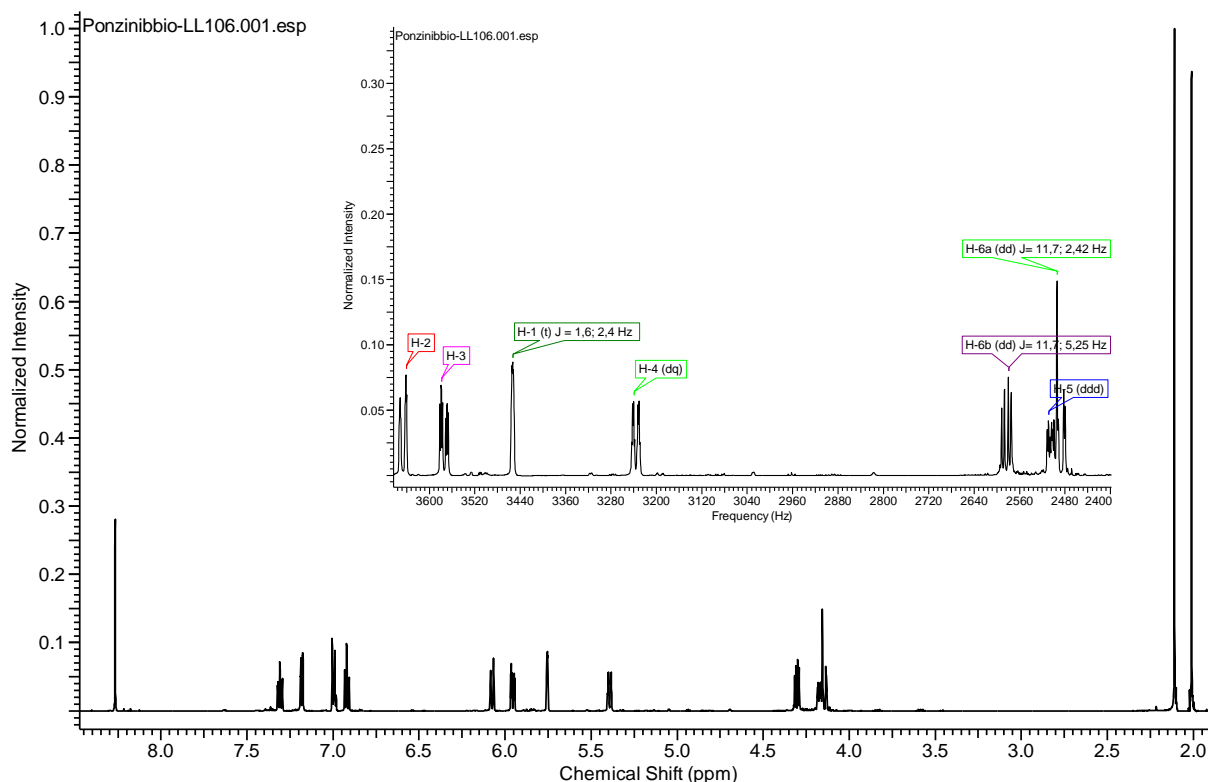


Figura 149. Espectro ^1H de compuesto 1

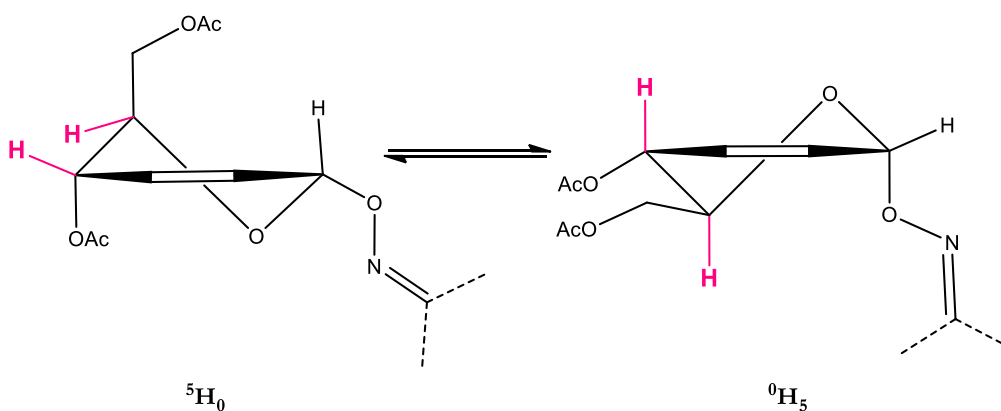


Figura 150. Equilibrio de posibles conformaciones

A diferencia de las reacciones de condensación con aldehídos heterocíclicos, la adición de aldehídos fenólicos da como producto únicamente al isómero más estable termodinámicamente E. Esto puede ser explicado por la presencia del sustituyente OH, que puede formar puentes de hidrógeno intermoleculares con, por ejemplo, el nitrógeno de la oxima.

El compuesto **6** es producto de la reacción de condensación del aminoxi 2-deoxiglicósido derivado de la galactosa con el o-hidroxibenzaldehído. Como se puede observar en el espectro gHSQC, se obtuvo sólo un isómero, que fue analizado por espectroscopía RMN. En este se marcan

especialmente las señales correspondientes al C2/H2a-H2b característico de los 2-deoxiglicósidos y las de los C7, correspondiente a la oxima, y el carbono anomérico.

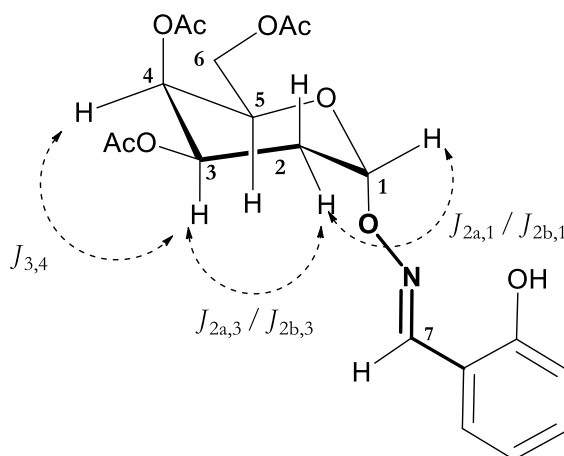


Figura 151. Estructura del compuesto 6

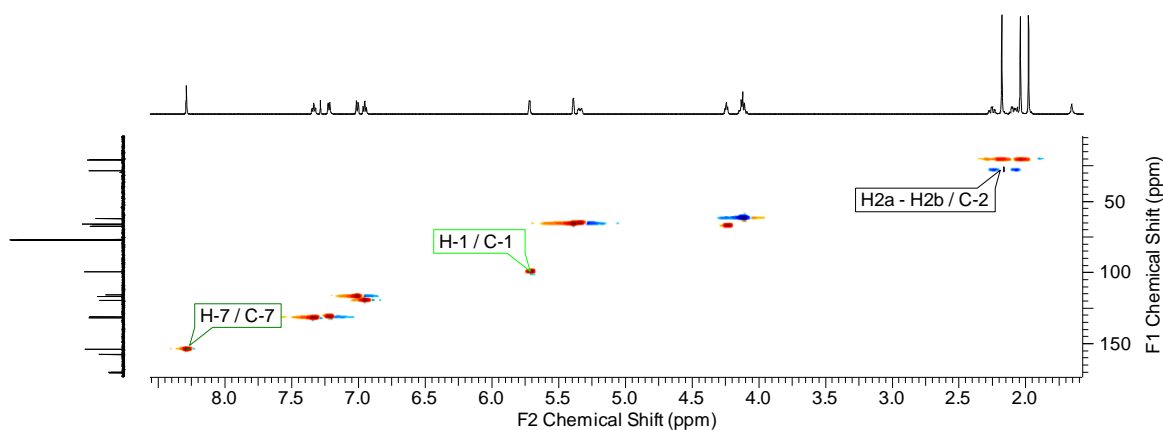


Figura 152. Espectro gHSQC del compuesto 6

En el espectro ^1H se observa a la señal de hidrógeno correspondiente al C1 como un doblete con una constante de acoplamiento de 2,4 Hz. Es decir, este hidrógeno se acopla solo con uno de los hidrógenos unidos al C2, como se ha explicado anteriormente esto se debe a la rigidez del ciclo del azúcar. Esta constante de acoplamiento se corresponde con un ángulo de torsión de posiciones axial-ecuatorial. Como en el caso de las reacciones de condensación de heterociclos, se mantiene la configuración α del carbono 1.

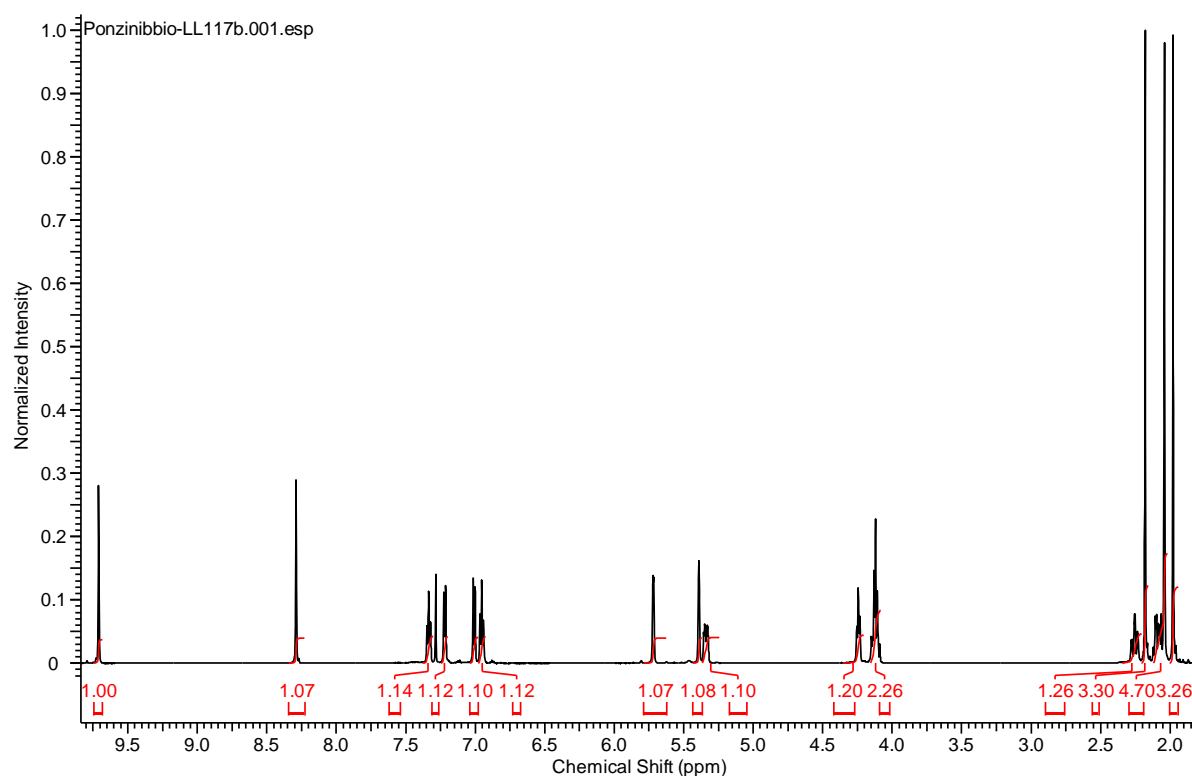
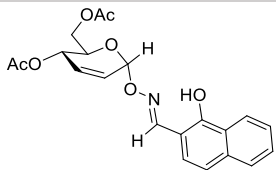
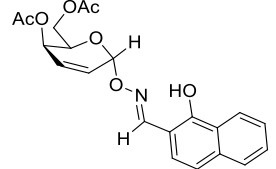
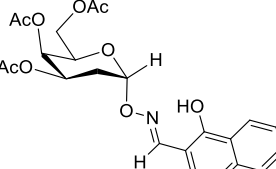


Figura 153. Espectro ^1H del compuesto 6

3.8.3 Reacciones de condensación con 2-hidroxinaftaldehído

Se llevaron a cabo reacciones de condensación de los aminoxi glicósidos con 2-hidroxinaftaldehído. En la Tabla se pueden ver algunas características experimentales de las reacciones y datos espectroscópicos de los productos. Las reacciones fueron llevadas a cabo utilizando como sustratos tanto los aminoxi-glicósidos 2,3 insaturados como con los aminoxi 2-deoxiglicósidos. Como se describe en la sección experimental el 2-hidroxinaftaldehído fue sintetizado en nuestro laboratorio a partir del β -naftol, dando un único producto.

Tabla 22. Condensación con 2-hidroxinaftaldehído

	Producto	t (hs.)	Rend. (%)	δ H-1/C1 $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (ppm)	δ Oxima E $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (ppm)
1		48	92	5,9/96,3	9,22/150,1
2		48	90	5,9/96,8	9,17/150,0
3		72	82	5,8/99,7	9,2/150,6

3.8.3.1 Análisis estructural y conformacional de los productos

Las reacciones se llevaron a cabo tal como fue descrito en la sección experimental. Se obtuvo un solo isómero en los tres casos, como ocurrió en las reacciones de condensación de aldehídos fenólicos. Si tomamos como referencia al compuesto **1** (Tabla 22), en el espectro gHSQC (Figura 154) se resaltan los datos plasmados en la tabla.

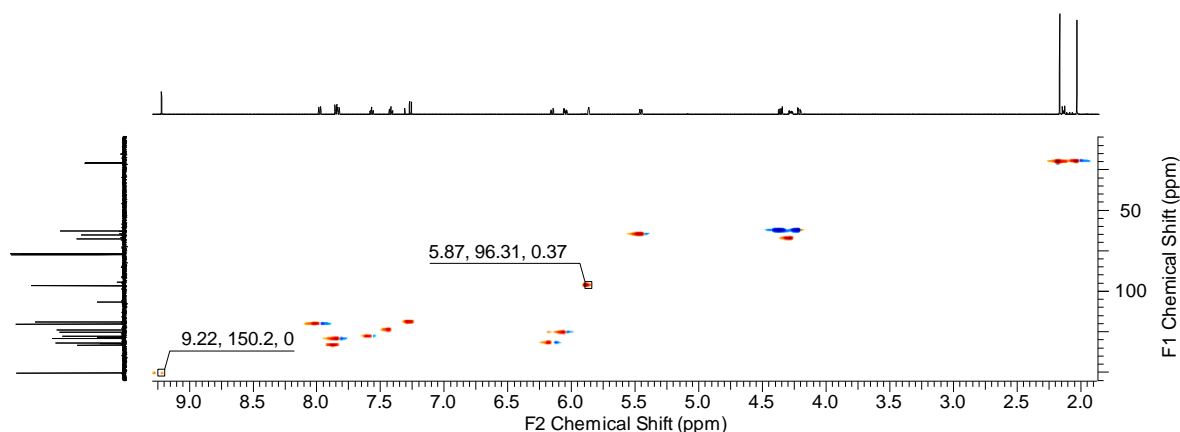


Figura 154. Espectro gHSQC del compuesto 1

La configuración α del carbono anomérico se mantiene durante esta reacción. Esto se puede demostrar analizando las $J_{1,2}$, que es del orden de 1,6 Hz. Es sabido que los acoplamientos de hidrógenos vinílicos con protones vecinos unidos por enlaces simples, son similares (por

ejemplo, siguiendo la ecuación de Karplus, que otros acoplamientos de hidrógenos vecinos. El acoplamiento será máximo cuando el ángulo diedro es de 180° o de 0° , y mínimo cuando los enlace C-H sean perpendiculares (90°). En este caso, el acoplamiento corresponde a un acoplamiento del hidrógeno olefínico y uno en posición pseudoecuatorial, tal como se esperaba.

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear permite elucidar las estructuras de los compuestos orgánicos en solución de una manera precisa e inequívoca. Sin embargo, ciertos detalles estructurales e incluso conformacionales, pueden quedar no definidos. La difracción de rayos X (difracción RX) de monocristales permite “ver” la molécula con una precisión espacial al detalle. Si bien la difracción de RX es la técnica por excelencia para determinar las estructuras de moléculas orgánicas, no siempre es accesible debido a que para llevarla a cabo se necesitan monocristales de ciertas características.

Luego de una exhaustiva purificación y mediante una cristalización adecuada se logró preparar una muestra apta para realizar difracción de RX. El derivado aminoxi 2,3 insaturado de la D-glucosa condensado con el 2-hidroxinaftaldehído cristaliza adecuadamente. El diagrama ORTEP de la misma se presenta a continuación.

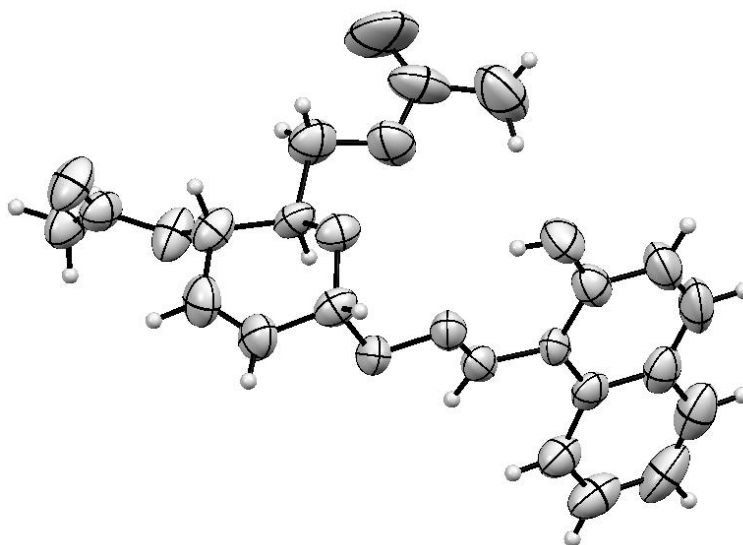


Figura 155. Representación ORTEP del compuesto 1

Mediante el análisis estructural utilizando el programa Mercury desarrollado por The Cambridge Crystallographic Data Center se pueden describir distintas características estructurales que permiten conocer con minucioso detalle las moléculas preparadas. En particular se va a analizar las estructuras en fase cristalina del anillo derivado del azúcar, la unión anomérica, la geometría del enlace -O-N=C- de la base de Schiff y por último la ubicación espacial del anillo aromático.

3.8.3.1.1 Anillo enopiranósico

El derivado de azúcar sintetizado posee un anillo insaturado derivado de la D-glucosa. La insaturación en la posición 2,3 confiere al anillo una estructura particular caracterizada con las conformaciones 5H_0 o bien 0H_5 .

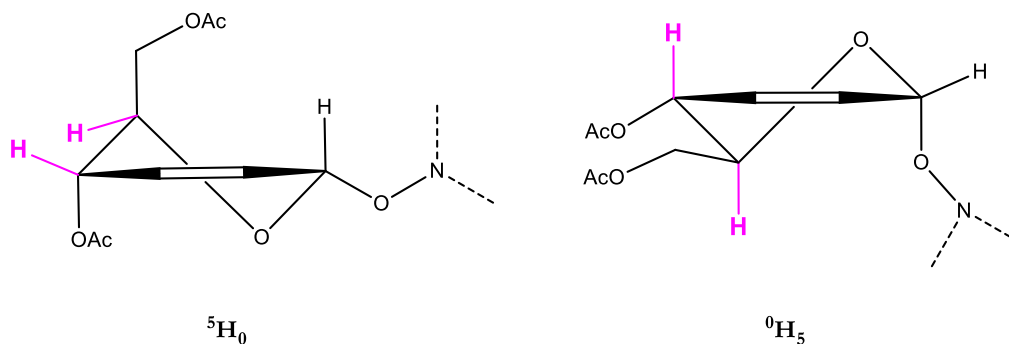


Figura 156. *Conformaciones probables del anillo enopiranósico*

A través del análisis de los datos obtenidos por difracción de rayos X se puede apreciar claramente que la conformación adoptada por la molécula en estudio es la 0H_5 .

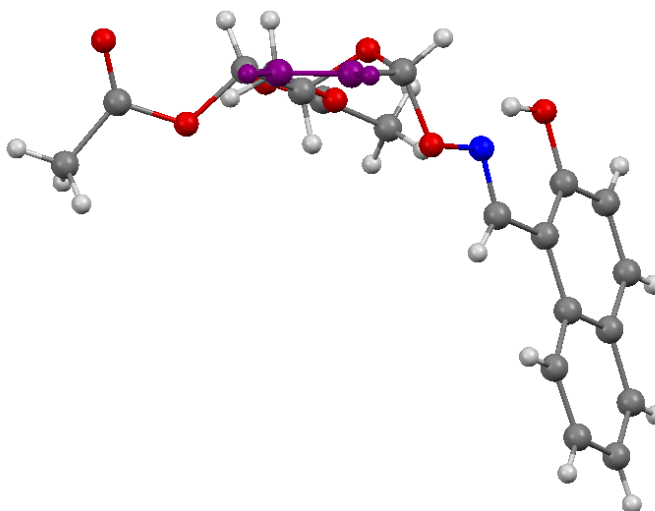


Figura 157. *Representación ORTEP*

La geometría alrededor del doble enlace del azúcar es prácticamente plana con un ángulo de torsión mínimo.

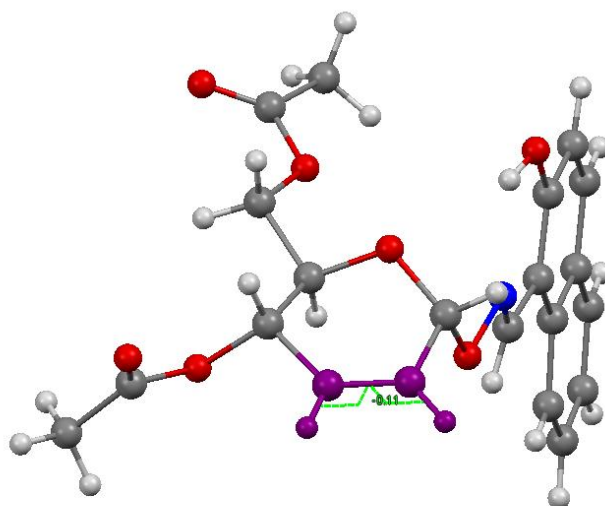


Figura 158. Estructura del doble enlace del anillo enopiranosico

Por último, un detalle interesante es la posición que adquieren el C6 respecto al anillo enopiranosico.

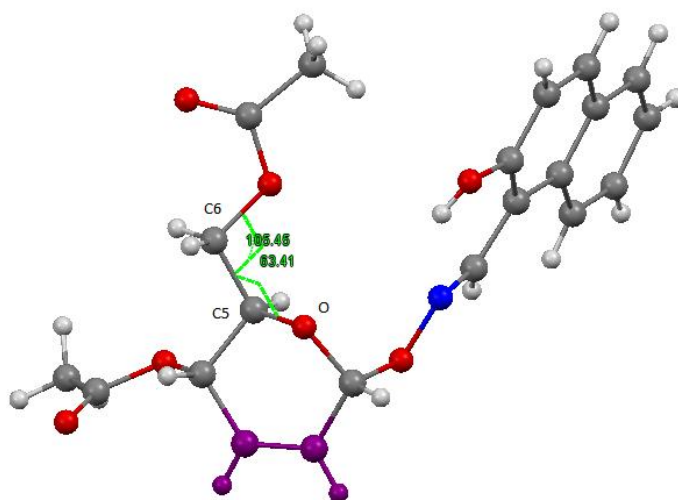


Figura 159. Conformación adoptada por el grupo acetoximetil C6.

Como se ilustra en la figura el ángulo de enlace C5-C6-O es de 105,45° y el ángulo de torsión O-C5-C6-O es de 64,41°. Estas características hacen que el acetilo protector del O del C6 se ubique en una posición poco frecuente de acuerdo a la búsqueda realizada en la base de datos CSD.

3.8.3.1.2 Enlace glicosídico

Como se había corroborado previamente por RMN la configuración esperada, α , es la

encontrada al estudiar los ángulos de enlace y la posición de los sustituyentes alrededor del carbono anomérico.

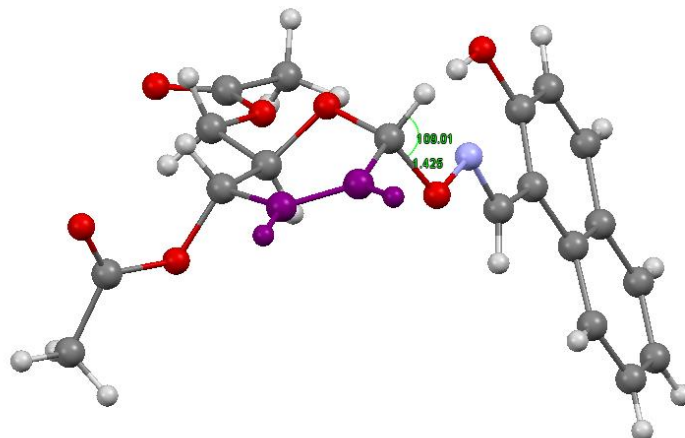


Figura 160. *Distribución espacial alrededor del carbono anomérico*

El ángulo de enlace (109°) y la distancia C1-O (1,425) son las esperadas y comunes para este tipo de estructuras. La geometría alrededor del enlace glicosídico -O-N- es particular, los sustituyentes alrededor de este enlace se ubican en posición anti entre sí y prácticamente en la misma dirección como se ilustra a continuación.

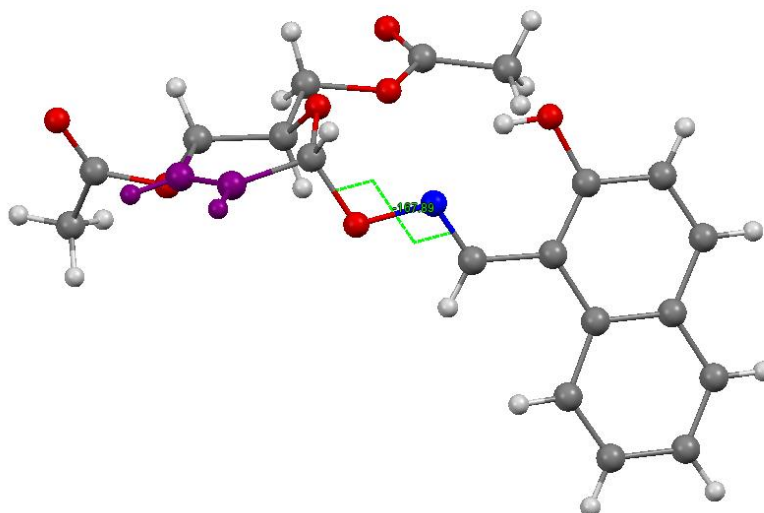


Figura 161. *Geometría del enlace -O-N-*

Esta geometría particular que enlace el azúcar con la respectiva aglicona es uno de los factores principales que le otorgarían a esta clase de moléculas sus peculiares propiedades

biológicas.

3.8.3.1.3 Geometría de la base de Schiff

Las bases de Schiff poseen una estructura típica caracterizada por la geometría plana del doble enlace. Existe isomería geométrica alrededor de este enlace y se ha reportado la existencia de ambos isómeros. Las reacciones de condensación entre el grupo amino y un aldehído o cetona pueden dar mezclas de isómeros o bien mayoritariamente uno de ellos.

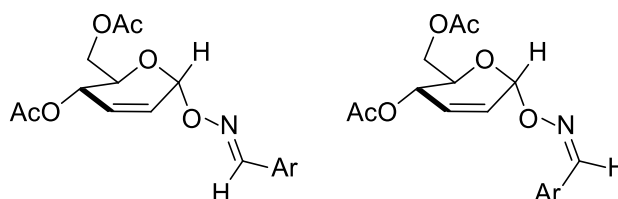


Figura 162. Isómeros geométricos E/Z posibles

Mediante RMN no hemos podido confirmar de manera inequívoca cuál de los isómeros se obtuvo. Sin embargo, mediante el análisis efectuado por difracción de rayos X se ha confirmado la geometría de los sustituyentes alrededor del doble enlace N=C.

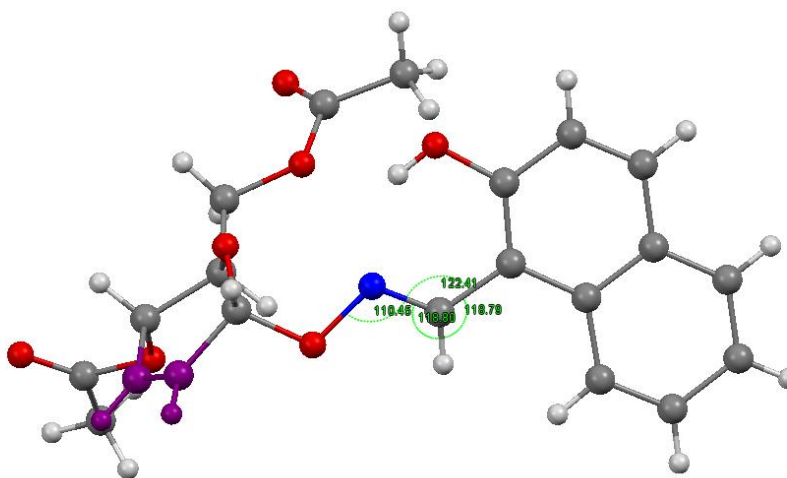


Figura 163. Geometría del doble enlace de la base de Schiff

La estructura es prácticamente plana alrededor del doble enlace, sus tres sustituyentes presentan un ángulo de torsión mínimo de menos de 3°.

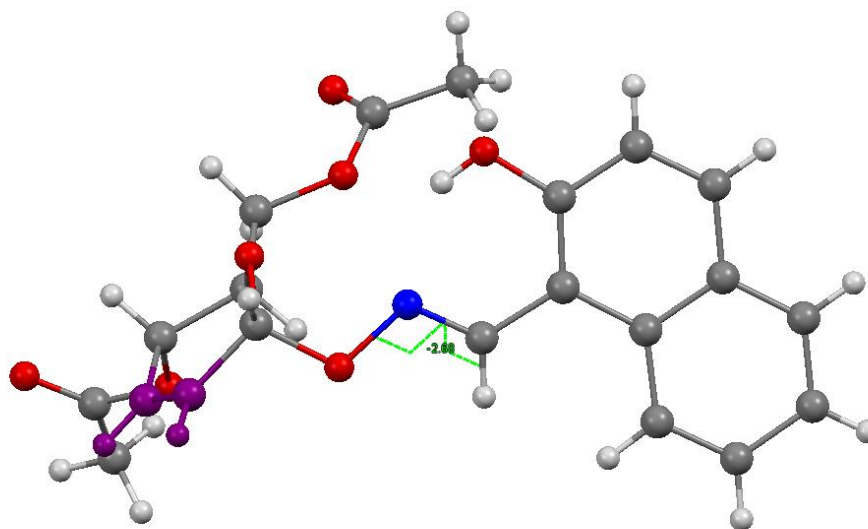


Figura 164. Planaridad de la estructura $N=C$

Los ángulos de enlace son los acordes para estas estructuras, $-O-N-$ de 1,42, $-N=C-$ de 1,275 y $=C-Ar$ 1,45.

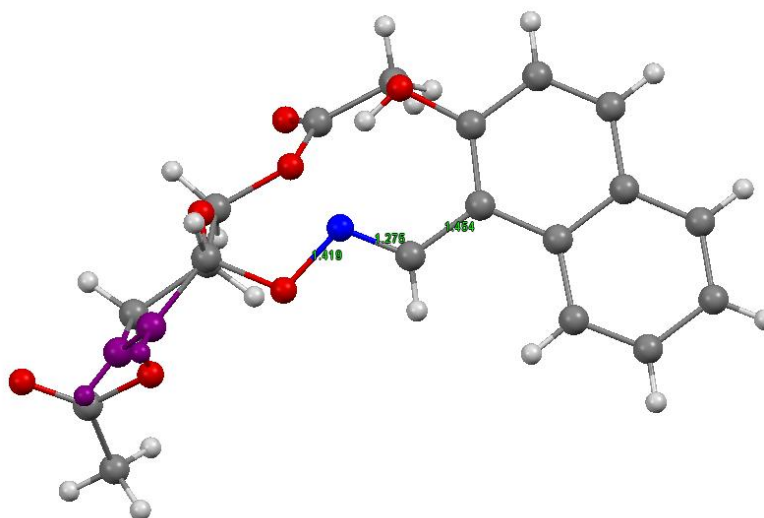


Figura 165. Longitudes de enlace $O-N=C-Ar$

3.8.3.1.4 Anillo β -naftol

Como se mencionó previamente el grupo $-OH$ del anillo aromático, en este caso naftaleno, posee características electrónicas que lo hacen un excelente donador de electrones. La ubicación relativa de este grupo respecto al N de la base de Schiff es material de estudio.

Como se muestra en la figura esta sección de la molécula se presenta con la geometría adecuada para poder generar interacciones electrónicas con otros elementos, por ejemplo, metales

de transición.

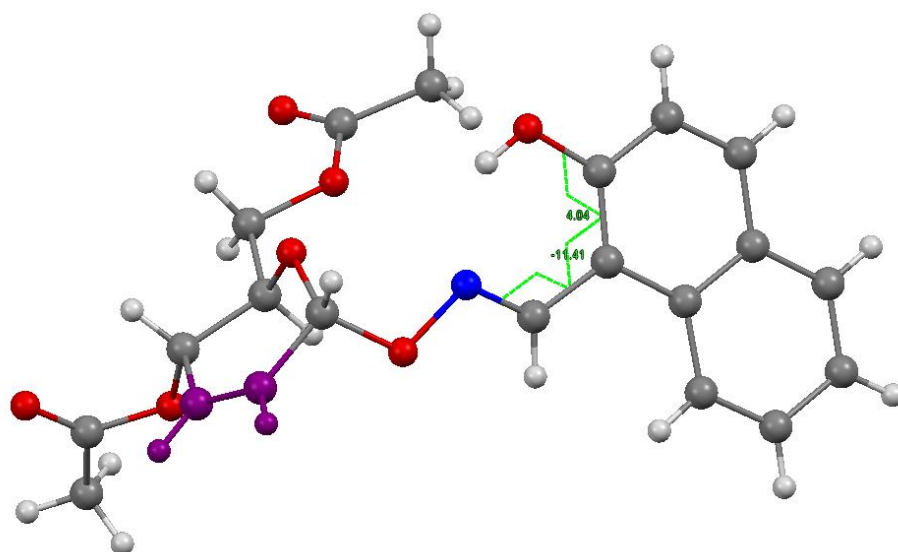


Figura 166. Sección naftólica del O-N-glicósido

La estructura de cinco miembros es prácticamente plana, como se ve en la figura. Los ángulos de torsión menores a 12° en ambos casos. De esta manera se podría generar un ciclo o biciclo coordinando con un metal de transición y el derivado de azúcar como ligando.

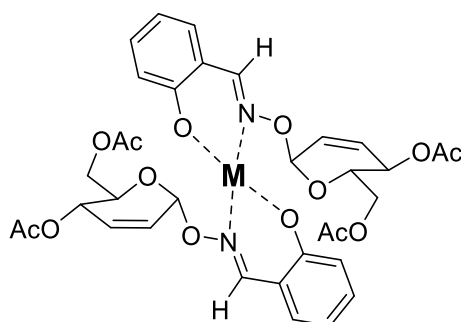


Figura 167. Posible capacidad complejante del producto sintetizado.

3.8.3.2 Síntesis de complejos metálicos

La coexistencia de iones metálicos y sacáridos en el sistema biológico ha sido estudiada de manera exhaustiva. Aunque la importancia de la interacción azúcar-metal es conocida hace muchos años, el campo de la síntesis de complejos azúcares-metales aún sigue inexplorada. En las últimas tres décadas, los carbohidratos recibieron un especial interés como ligandos en la química bioorgánica debido a su pureza enantiomérica y su polifuncionalidad¹⁴⁰. Una de las familias de ligandos estudiadas con estas características son las bases de Schiff, que son productos de la síntesis por condensación de *N*-glicósidos (la mayoría en posición del C2 o del C6) con diferentes aldehídos¹⁴¹.

En este trabajo se presentan las pruebas realizadas para la utilización de las bases de Schiff sintetizadas como ligandos, en la síntesis de complejos de Cu(II). En una primera aproximación, se llevó a cabo la reacción de (**II**, Figura 168) con Cu(OAc)₂·H₂O utilizando EtOH como solvente. Al cabo de 2 minutos con agitación magnética, el color celeste, característica de las soluciones de Cu⁺⁺, cambia a un color verde oliva, y se observa la precipitación de un compuesto. El precipitado marrón fue filtrado y secado.

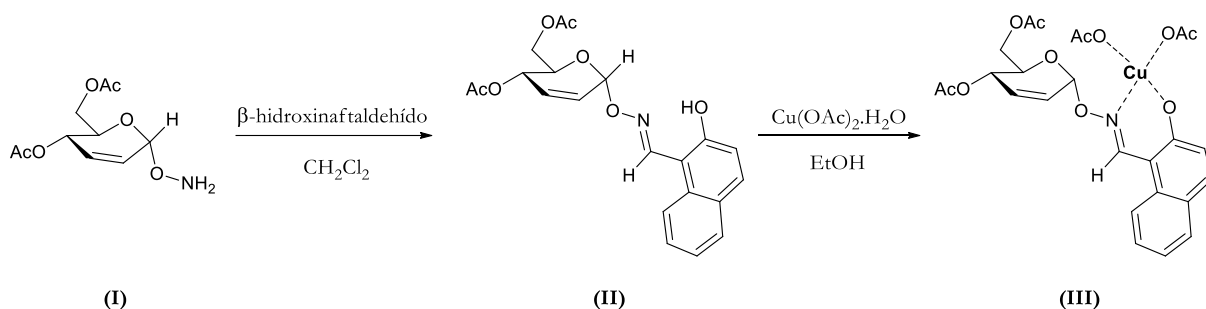


Figura 168. Síntesis de ligando y reacción de complejación

¹⁴⁰ (a) Habermann, N.; Jung, G.; Klaassen, M.; Klüfers, P.; *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 809; (b) Burger, J.; Gack, C.; Klüfers, P.; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2950; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2647; (c) Klüfers, P.; Kunte, T.; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4356; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4210; (d) Klüfers, P.; Kunte, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1285; (e) Klüfers, P.; Krotz, O.; Oßberger, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1919.

¹⁴¹ (a) Irvine, J. C.; Earl, J. C. *J. Chem. Soc.* **1922**, 121, 2376; (b) Sah, A. K.; Rao, C. P.; Saarenketo, P. K.; Wegelius, E. K.; Kolehmainen, E.; Rissanen, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, *11*, 2773; (c) Cucciolito, M. E.; Litto, R. D.; Roviello, G.; Ruffo, F. *J. Mol. Catal. A.* **2005**, *236*, 176.

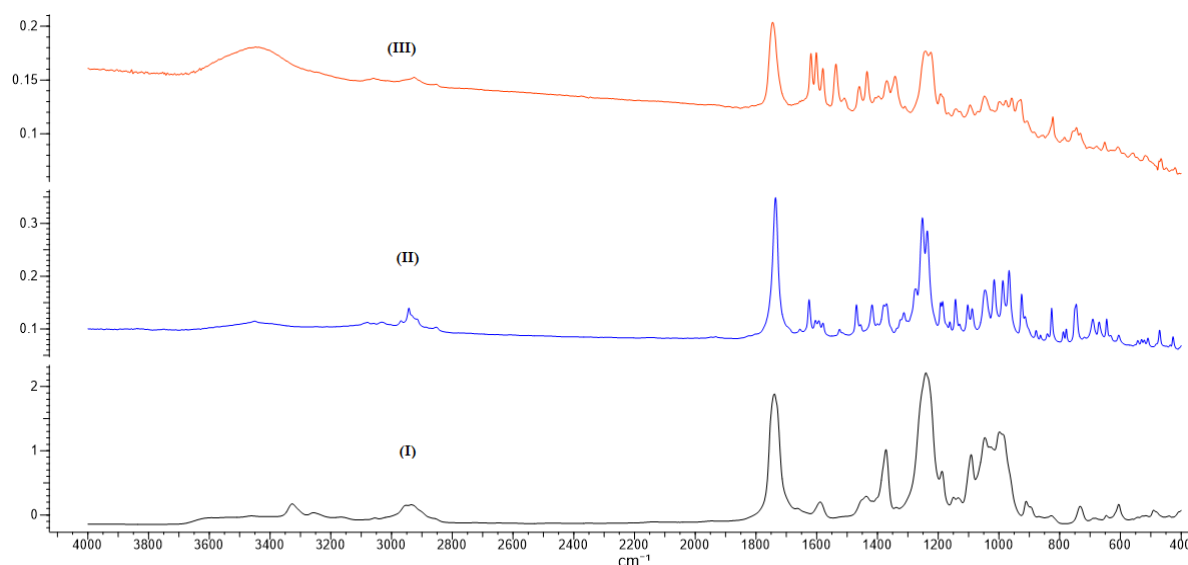


Figura 169. Espectro IR de los compuestos (I), (II) y (III)

En el espectro FTIR del compuesto (I) se puede observar a 3350 cm^{-1} un pequeño pico que corresponde a la frecuencia de estiramiento del enlace N-H y a 2989 cm^{-1} al estiramiento de C-H; a 1750 cm^{-1} se ve la señal de la frecuencia de estiramiento de C=O correspondientes a los grupos acetilos. Esta señal también se encuentra en el espectro del compuesto (II); se observa la desaparición de la señal correspondiente al estiramiento N-H y se ve una señal del estiramiento O-H (3450 cm^{-1}). A $700\text{-}900\text{ cm}^{-1}$ se observan las señales del estiramiento C-H de los anillos aromáticos y a 1625 cm^{-1} la señal correspondiente a la frecuencia de estiramiento del grupo imina (C=N). En el espectro del complejo de Cu (III) la señal del estiramiento de la imina aparece a frecuencias más bajas (1618 cm^{-1}) que en los espectros del ligando, esto se atribuye a la coordinación con el ion Cu(II)^{142}

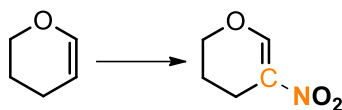
En esta primera aproximación podemos concluir que, si bien faltan realizar análisis espectroscópicos complementarios a este complejo de Cu(II), las bases de Schiff sintetizadas mediante la condensación de los aminoxi glicósidos y los aldehídos aromáticos con un grupo OH en posición orto son compuestos con estructuras atractivos para ser investigados como ligandos.

¹⁴² (a) Thangadurai, T. D.; Ihm, S. K. *J. Ind. Eng. Chem.* **2003**, 9, 563; (b) Demetgul, C.; Karakaplan, M.; Serin, S. *Des. Monomers. Polym.* **2008**, 11, 565.

4 Conclusiones

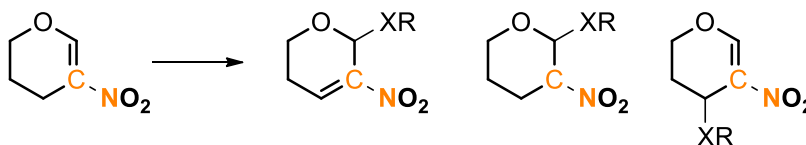
A continuación, presentaremos las principales conclusiones de este trabajo de investigación.

I. Síntesis de 2-nitroglicales



Si bien la preparación de 2-nitroglicales ha sido estudiada con cierta profundidad se relevaron y analizaron las diferentes técnicas disponibles. Se adaptó una técnica descrita recientemente y se lograron obtener con buenos rendimientos los 2-nitroglicales derivados de la D-glucosa y D-galactosa, tanto con grupos protectores acetilos como bencilos. Todos los compuestos preparados ya han sido descritos en la literatura y sus estructuras fueron coincidentes con lo reportado según el análisis de los espectros de ^1H y ^{13}C . También se ha logrado inferir mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear cuál es la conformación más estable de las posibles típicas de anillos 2,3-enopiranosícos.

II. Reactividad de 2-nitroglicales

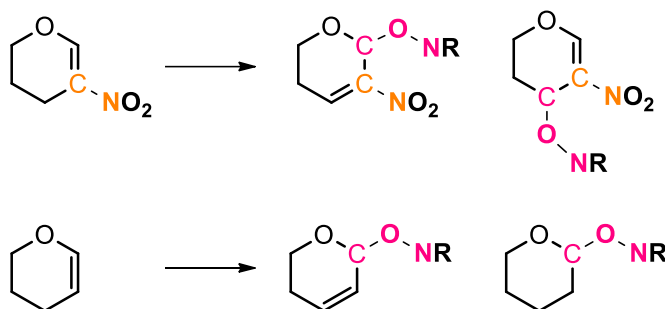


Se estudiaron las reacciones de adición a 2-nitroglicales utilizando distintos catalizadores básicos, incluyendo organocatalizadores y espinelas de Cu y Fe. Entre los nucleófilos empleados se pueden mencionar dioles, fenoles e imidazol. Dependiendo del sustrato empleado, sus grupos protectores, el catalizador y el nucleófilo diferentes productos se han obtenido a través de distintos mecanismos de reacción. Estos son los anómeros α y β , los productos de reordenamiento de Ferrier, los de adición al carbono 1 y por último los isómeros menos estudiados: productos de adición al carbono 3. Se investigó con detalle la selectividad que lleva a la obtención de cada producto analizando la influencia de los catalizadores, grupos protectores y orientación del sustituyente en el carbono 4. También se lograron establecer correlaciones entre conformaciones más estables y mecanismos de reacción posibles.

En la mayoría de los casos la inestabilidad de los reactivos y productos limita el alcance de estas técnicas de síntesis para lograr una amplia librería de nuevos compuestos orgánicos. A pesar de ellos se han logrado sintetizar y caracterizar estructuralmente nuevos derivados de 2-nitroglicales. Mediante este estudio se logró establecer una nueva metodología de síntesis utilizando por primera vez catalizadores heterogéneos magnéticamente separables para la adición de

nucleófilos a 2-nitroglicales.

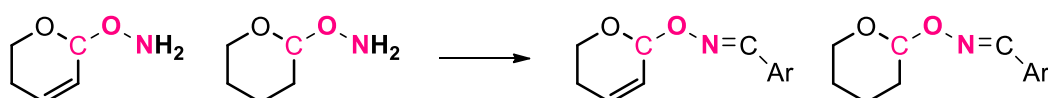
III. Reacciones de adición de NHS y NHF y posterior hidracinólisis



La adición de estos nucleófilos permite generar un enlace $-O-N-$ como sustituyente al azúcar. De esta manera se convierten en sintones de glicósidos muy relevantes desde una perspectiva bioquímica. Se logró con éxito adicionar *N*-hidroxisuccinimida y *N*-hidroxi-2-furalimida a 2-nitroglicales y D-glicales.

La reacción de hidracinólisis de estos glicósidos permite obtener los $-O-NH_2$ derivados. De esta manera se obtuvieron los sustratos que luego serán condensados con diversos aldehídos. En el caso de los productos de adición a 2-nitroglicales estos productos son nuevos y han sido caracterizados por primera vez mediante técnicas espectroscópicas en este trabajo. Lamentablemente la reacción de hidracinólisis de los mismos debe seguir siendo estudiada para lograr rendimientos aceptables.

IV. Reacciones de condensación con aldehídos derivados del fenol, naftol, tiofeno y furano



Mediante la reacción de condensación de diferentes aldehídos y la oxima anomérica derivada de la 2-deoxi-D-glucosa o D-galactosa y de los productos de reordenamiento de Ferrier se obtuvieron nuevos glicósidos con interesantes características estructurales. Contienen un enlace glicosídico $-O-N-$ más resistente a la reacción de hidrólisis que el clásico acetal. El resto del glicósido se constituye como una base de Schiff con posibles aplicaciones tanto como ligando para complejar metales como por su posible bioactividad.

Mediante esta metodología se han sintetizado nuevos glicósidos y sus estructuras se han determinado con precisión utilizando RMN de 1H y ^{13}C y difracción de Rayos X. Se ha logrado analizar con detalle la configuración anomérica, la geometría del doble enlace de la base de Schiff y la estructura y conformación general del glicósido. Como trabajo preliminar y de inicio de la

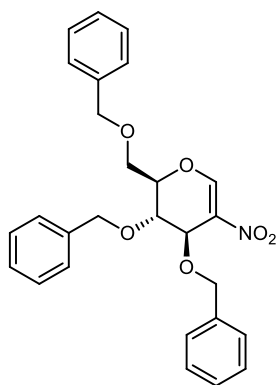
próxima investigación se analizó la capacidad de complejación con sales de cobre de una de las bases de Schiff preparadas. Se obtuvo un sólido que al ser analizado principalmente por espectroscopía infrarrojo se presume ser un complejo metálico coordinado con un ligando y dos acetatos.

V. Resumen global

- Se sintetizaron **24** nuevos *O*, *N* y *S*-glicósidos derivados de los 2-nitroglicales, entre los que se encuentran productos de adición al carbono 3, al carbono 1 y de adiciones simples.
- Se empleó un catalizador heterogéneo, CuFe_2O_4 , para la adición de alcoholes a 2-nitroglicales, siendo éste el primer catalizador heterogéneo reportado para reacciones de estos sustratos.
- Se sintetizaron **20** nuevos compuestos con el enlace -*O-N*, derivados de la D-glucosa y la D-galactosa, **15** de los cuales corresponden a nuevas bases de Schiff. Se dio comienzo a la investigación del uso de estas bases de Schiff como nuevos ligandos de complejos de cobre.
- Se realizó el análisis conformacional y estructural de los compuestos sintetizados por espectroscopía de resonancia magnética nuclear o difracción de Rayos X.

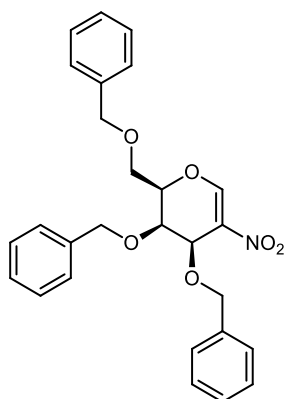
5 Anexos

5.1 Lista de compuestos sintetizados



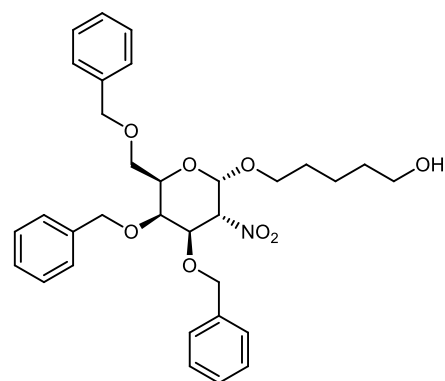
1

E51, *d*99¹⁴³



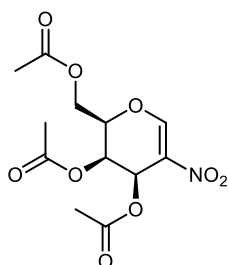
2

E52, *d*99



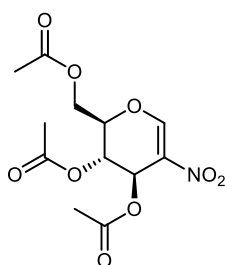
3

E55, *d*107



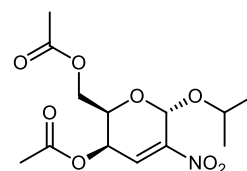
4

E53, *d*99



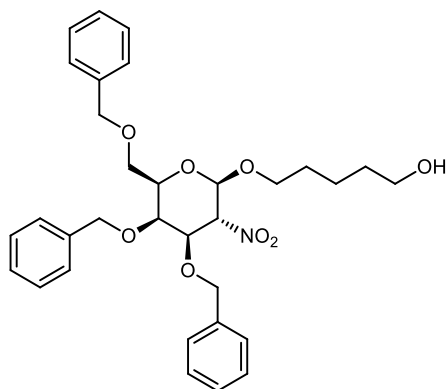
5

E52, *d*99



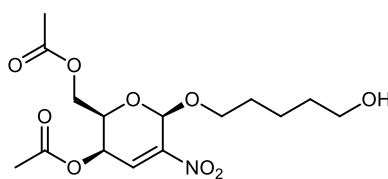
6

E62, *d*115



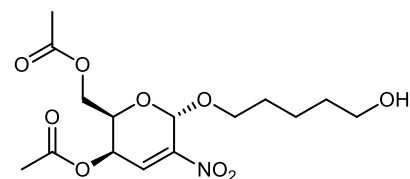
7

E56, *d*107



8

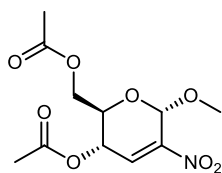
E54, *d*112



9

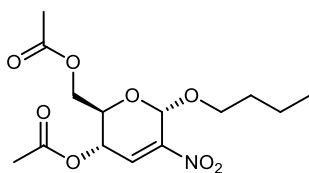
E54, *d*112

¹⁴³ E: página de la Sección Experimental; *d*: página de la Sección Discusión de Resultados



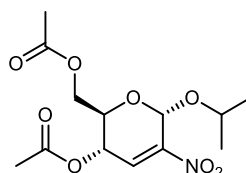
10

E62, *d*115



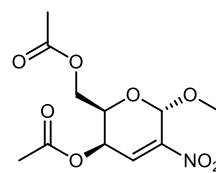
11

E61, *d*115



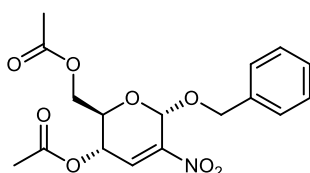
12

E60, *d*115



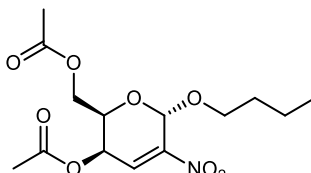
13

E60, *d*115



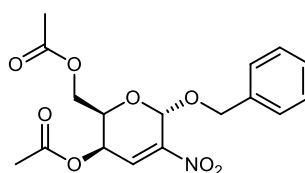
14

E62, *d*115



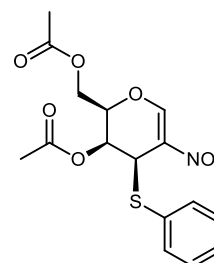
15

E59, *d*115



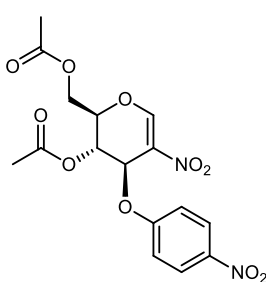
16

E60, *d*115



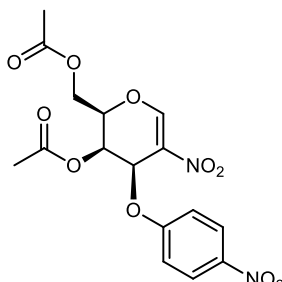
17

E65, *d*121-124



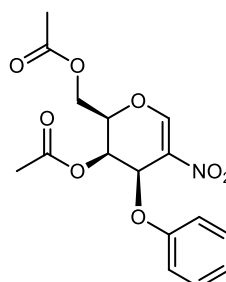
18

E64, *d*127



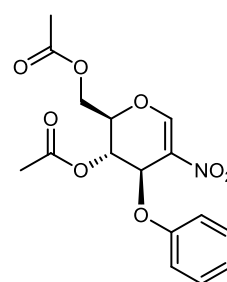
19

E64, *d*122



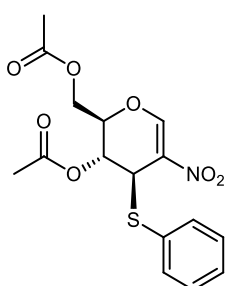
20

E64, *d*122



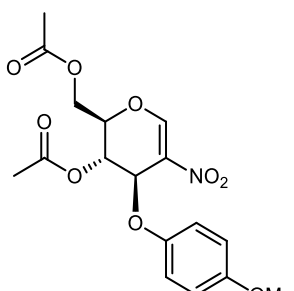
21

E64, *d*127



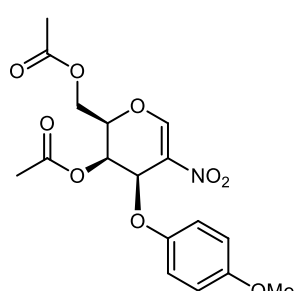
22

E64, *d*127



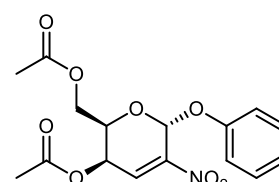
23

E64, *d*122



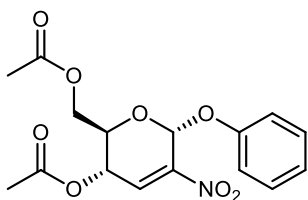
24

E64, *d*122



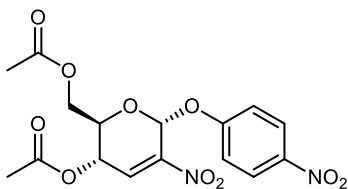
25

E64, *d*122



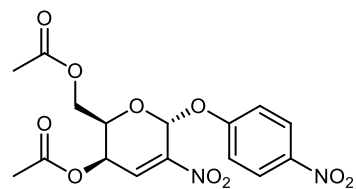
26

E64, *d*127



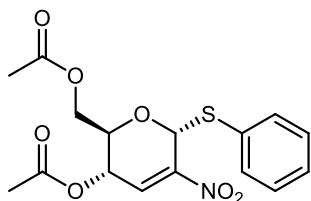
27

E64, *d*127



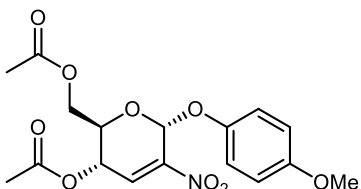
28

E64, *d*122



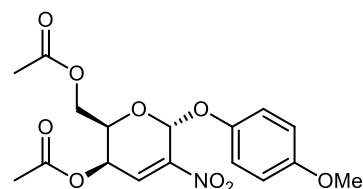
29

E64, *d*127



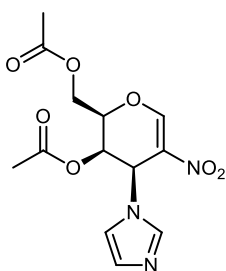
30

E64, *d*127



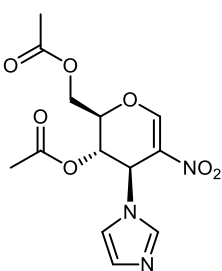
31

E64, *d*122



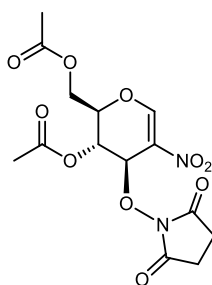
32

E66, *d*130



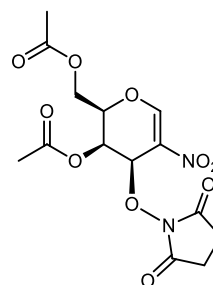
33

E67, *d*130



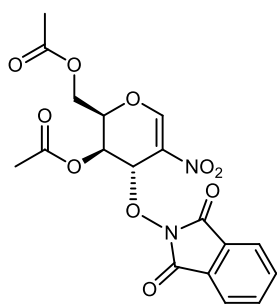
34

E74, *d*133



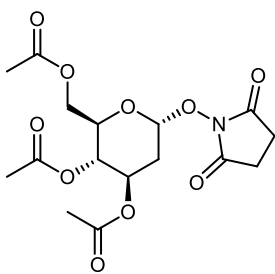
35

E74, *d*133



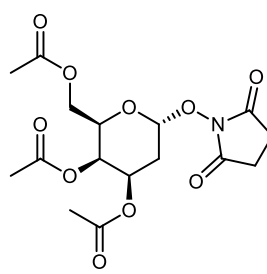
36

E75, *d*133



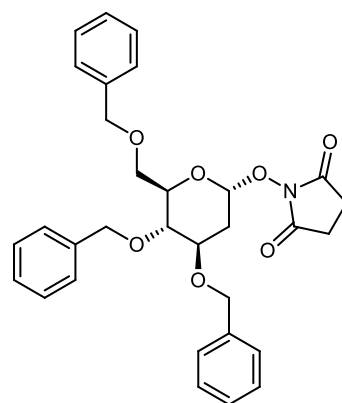
37

E71, *d*144



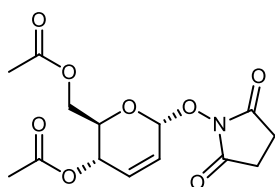
38

E72, *d*144



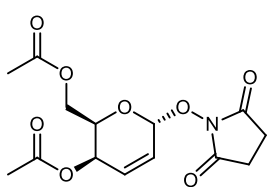
39

E73, *d*144



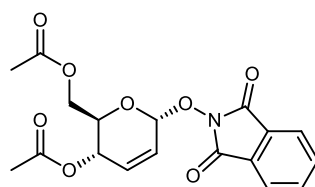
40

E74, *d*137



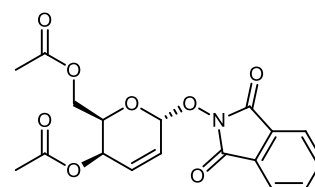
41

E74, *d*137



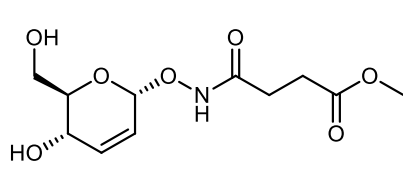
42

E75, *d*142



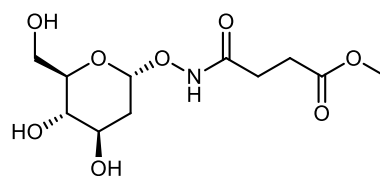
43

E76, *d*142



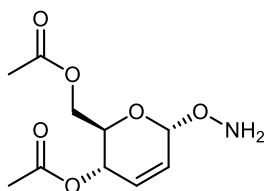
44

E77, *d*148



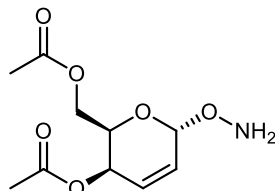
45

E78, *d*148



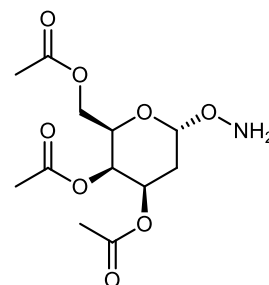
46

E79, *d*147



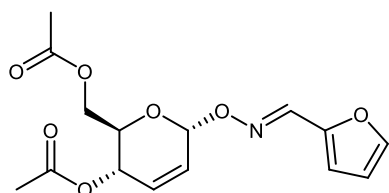
47

E79, *d*147



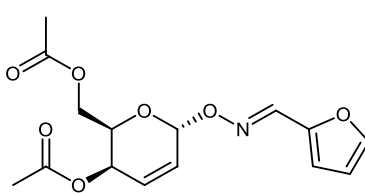
48

E79, *d*147



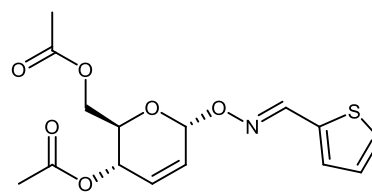
49

E80, *d*150



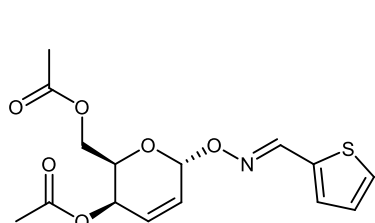
50

E82, *d*150



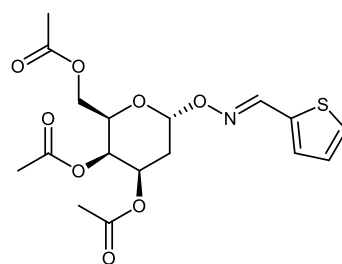
51

E81, *d*150



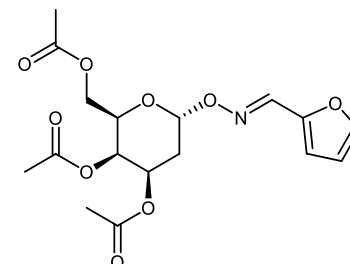
52

E82, *d*150



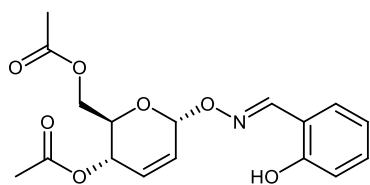
53

E83, *d*150

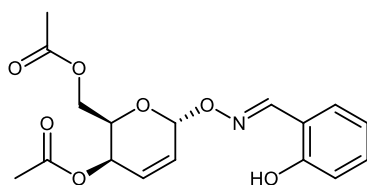


54

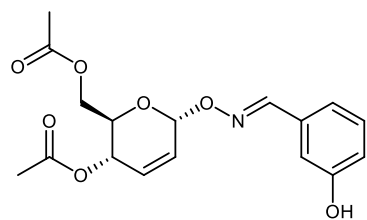
E84, *d*150



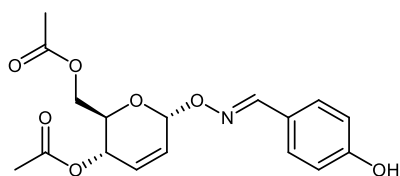
55
E86, *d*158



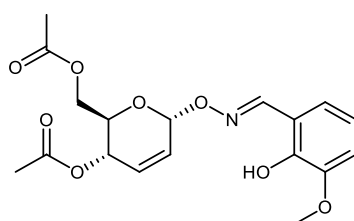
56
E88, *d*158



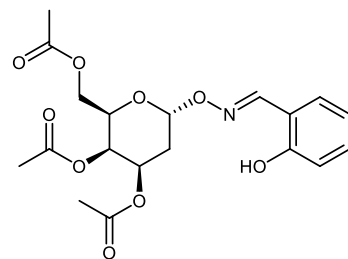
57
E86, *d*158



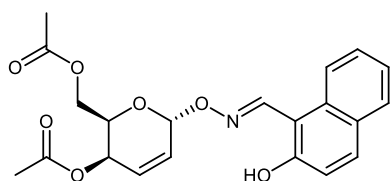
58
E87, *d*158



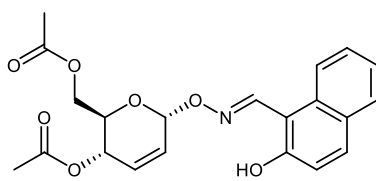
59
E88, *d*158



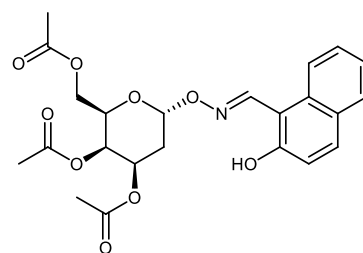
60
E89, *d*158



61
E91, *d*164



62
E92, *d*164

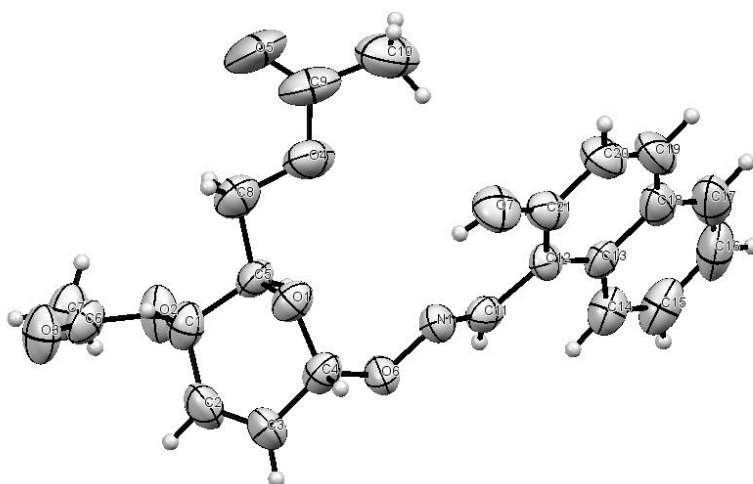


63
E93, *d*164

5.2 Datos de difracción de rayos X

I. Nombre IUPAC: O-(*E*-(*o*-hidroxi-naftalen-1-metilen))-aminoxí 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido

Formula Molecular	C ₂₁ H ₂₁ NO ₇
Peso molecular (g/mol)	399,7
Temperatura (K)	283-303
Grupo espacial	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> (Å)	5,3618(5)
<i>b</i> (Å)	11,2195(9)
<i>c</i> (Å)	34,386(6)
<i>V</i> (Å ³)	2068,55
ρ (g/cm ³)	1,358
<i>Z</i>	4
<i>R</i> (%)	6,96
Sv. Recristalización	Hexano-AcOEt (9,5-0,5)
Punto de fusión (°C)	101-102
Color	Blanco
Representación ORTEP ¹⁴⁴	



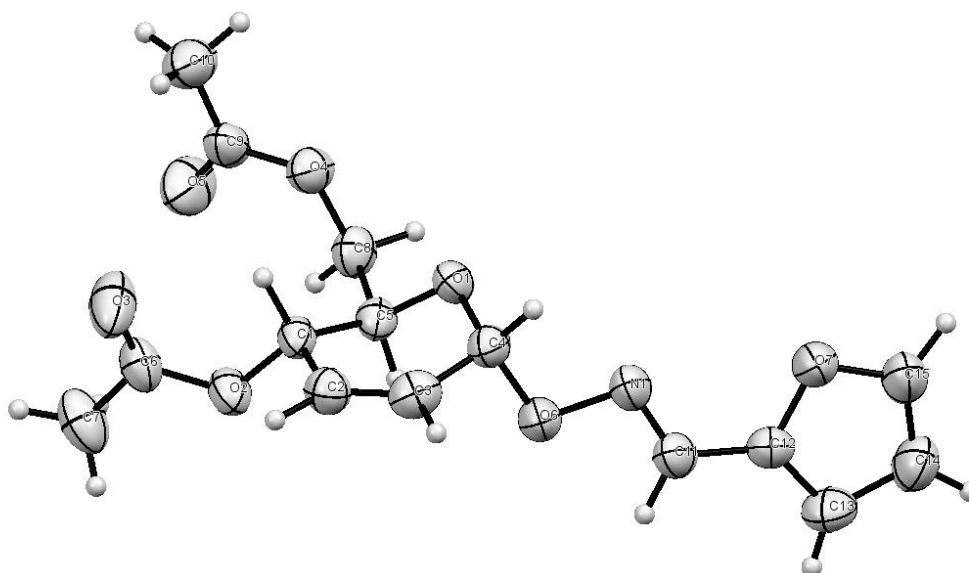
¹⁴⁴ La numeración utilizada en la tabla de datos es la plasmada en esta representación.

Distancias de enlace (Å)			Ángulos de enlace (°)		Ángulos de Torsión (°)
Anillo piranósico					
C4-C3	1.49(1)	O1-C4-C3	112.8(6)	O1-C4-C3-C2	16(1)
O1-C4	1.399(8)	C4-C3-C2	120.1(7)	C4-C3-C2-C1	-0(1)
C4-C3	1.49(1)	C2-C1-C5	110.0(6)	C3-C2-C1-C5	17(1)
C3-C2	1.33(1)	C1-C5-O1	108.4(5)	C2-C1-C5-O1	-48.4(7)
C2-C1	1.49(1)	C5-O1-C4	112.2(5)	C1-C5-O1-C4	68.2(7)
C1-C5	1.51(1)	C3-C2-C1	122.7(7)	C5-O1-C4-C3	-50.4(7)
1-O-Acetil					
C7-C6	1.48(1)	C7-C6-O2	110.6(6)	C3-C2-C1-O2	133.3(7)
C6-O3	1.19(1)	O3-C6-O2	122.6(7)	O1-C5-C1-O2	-166.8(5)
C6-O2	1.359(9)	O3-C6-C7	126.8(7)	C1-O2-C6-C7	-177.1(6)
O2-C1	1.446(8)	C1-O2-C6	117.3(5)	O3-C6-O2-C1	4(1)
		O2-C1-C2	109.4(6)		
		O2-C1-C5	106.3(5)		
Acetoximetil					
C10-C9	1.50(1)	C10-C9-O5	126(1)	C10-C9-O4-C8	179.3(7)
C9-O5	1.17(1)	C10-C9-O4	112.1(8)	O5-C9-O4-C8	-4(1)
C9-O4	1.32(1)	O5-C9-O4	122(1)	C9-O4-C8-C5	171.8(7)
O4-C8	1.455(9)	C9-O4-C8	118.0(7)	O1-C5-C8-O4	63.4(7)
C8-C5	1.51(1)	O4-C8-C5	105.4(6)	O4-C8-C5-C1	-177.2(6)
		O1-C5-C8	107.7(5)	C2-C1-C5-C8	-167.3(6)
		C1-C5-C8	112.5(6)	C4-O1-C5-C8	-169.9(5)
Enlace O-N					
C4-O6	1.425(8)	C4-O6-N1	109.4(5)	C4-O6-N1-C11	-167.9(6)
O6-N1	1.419(7)	C11-N1-O6	110.4(5)	C12-C11-N1-O6	177.4(6)
N1-C11	1.275(9)	C12-C11-N1	122.4(6)	C3-C4-O6-N1	180.0(5)
C11-C12	1.454(9)	C3-C4-O6	105.5(5)	C21-C12-C11-N1	-11(1)
		O1-C4-O6	111.4(5)		
		C21-C12-C11	119.6(6)		
Anillo aromático					
O7-C21	1.35(1)	O7-C21-C12	123.9(7)	O7-C21-C12-C11	4(1)
C21-C12	1.38(1)	C20-C21-O7	115.7(7)	O7-C21-C20-C19	-178.5(8)

	Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)		Ángulos de Torsión (°)
C12-C13	1.43(1)	C11-C12-C21	119.6(6)	O7-C21-C12-C13	179.7(7)
C21-C20	1.40(1)	C11-C12-C13	120.3(6)	C18-C13-C12-C11	175.4(7)
C20-C19	1.34(1)	C12-C13-C18	118.7(7)	C12-C13-C18-C19	-0(1)
C19-C18	1.42(1)				
C18-C13	1.42(1)				
C18-C17	1.39(1)				
C17-C16	1.35(2)				
C16-C15	1.40(1)				
C15-C14	1.34(1)				
C14-C13	1.41(1)				

II. Nombre IUPAC: O-(furan-2-metilen)-aminoxi 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido

Formula Molecular	C ₁₅ H ₁₇ NO ₇
Peso molecular (g/mol)	323,56
Temperatura (K)	283-303
Grupo espacial	P 2 ₁
<i>a</i> (Å)	7,6682(4)
<i>b</i> (Å)	7,6968(4)
<i>c</i> (Å)	13,5059(6)
V (Å ³)	790,878
ρ (g/cm ³)	1,358
Z	2
R (%)	5,46
Sv. Recristalización	Hexano-AcOEt (9,5-0,5)
Punto de fusión (°C)	99-100
Color	Blanco
Representación ORTEP	



Distancias de enlace (Å)			Ángulos de enlace (°)		Ángulos de Torsión (°)
Anillo piranósico					
O1-C4	1,403	C2-C1-C5	111.6(3)	C5-C1-C2-C3	18.7(6)
C4-C3	1,487	C1-C2-C3	120.5(4)	C2-C1-C5-O1	-49.2(4)
C3-C2	1,299	C2-C3-C4	122.8(4)	C1-C2-C3-C4	0.0(7)
C2-C1	1,488	C3-C4-O1	113.0(3)	C2-C2-C3-O1	12.9(6)
C1-C5	1,51	C1-C5-O1	108.2(3)	C3-C4-O1-C5	-46.2(4)
C5-O1	1,439	C4-O1-C5	112.6(3)	C1-C5-O1-C4	65.0(4)
1- <i>O</i> -Acetil					
C1-O2	1,46	C7-C6-O2	110.8(3)	O2-C1-C2-C3	135.4(4)
O2-C6	1,336	C7-C6-O3	125.7(4)	O2-C1-C5-O1	-168.9(3)
C6-C7	1,491	O2-C6-O3	123.4(4)	C7-C6-O2-C1	174.6(3)
C6-O3	1,181	C1-O2-C6	117.7(3)	O3-C6-O2-C1	-5.7(6)
		C2-C1-O2	110.3(3)		
		C5-C1-O2	105.3(3)		
Acetoximetil					
C5-C8	1,509	C8-C5-O1	108.6(3)	C10-C9-O4-C8	176.4(3)
C8-O4	1,435	C10-C9-O4	110.8(4)	O5-C9-O4-C8	-1.9(6)
O4-C9	1,344	C10-C9-O5	125.5(4)	C5-C8-O4-C9	-124.6(4)
C9-C10	1,478	O4-C9-O5	123.7(4)	C1-C5-C8-O4	48.8(5)
C9-O5	1,191	C8-O4-C9	118.3(3)	O1-C5-C8-O4	-72.2(4)
		C1-C5-C8	114.4(3)		

Distancias de enlace (Å)			Ángulos de enlace (°)		Ángulos de Torsión (°)
C5-C8-04			109.8(3)		
Enlace <i>O-N</i>					
C4-O6	1,427	C4-O6-N1	109.8(3)	C11-N1-O6-C4	177.3(3)
O6-N1	1,423	C3-C4-06	104.8(3)		
N1-C11	1,274	O1-C4-O6	112.2(3)		
		C11-N1-06	108.2(3)		
Anillo furanósico					
C12-O7	1,368	C12-C11-N1	122.3(4)	O7-C12-C13-C14	-0.7(5)
O7-C15	1,379	C11-C12-C13	131.6(4)	C13-C12-O7-C15	0.6(5)
C15-C14	1,316	C11-C12-O7	118.8(3)	C12-C13-C14-C15	0.6(6)
C14-C13	1,412	C13-C12-O7	109.5(4)	C13-C14-C15-O7	-0.3(6)
C13-C12	1,336	C12-C13-C14	107.5(4)	C14-C15-O7-C12	-0.2(5)
C12-C11	1,433	C13-C14-C15	106.7(5)		
		C14-C15-O7	110.6(4)		
		C12-O7-C15	105.7(3)		

Índice total

1	Introducción	8
1.1	Importancia biológica de hidratos de carbono	9
1.2	Glicósidos	12
1.2.1	Generalidades	12
1.2.2	Grupos protectores y derivados de carbohidratos	12
1.3	Glicales	15
1.3.1	Generalidades	15
1.3.2	Síntesis de <i>endo</i> -glicales	16
1.3.3	Síntesis de 2-nitroglicales	19
1.4	Reactividad de glicales	24
1.4.1	Adición nucleofílica con catálisis ácida	24
1.4.2	Adiciones a través del reordenamiento de Ferrier	25
1.4.3	Reactividad de 2-nitroglicales	30
1.4.4	Funcionalización de 2-nitroglicales mediante reacciones de adición	32
1.4.4.1	Adición de Michael de alcoholes	32
1.4.4.2	Adición de Michael de nucleófilos con nitrógeno, azufre y fosforo	38
1.5	El enlace -O-N- en glicósidos de relevancia biológica	40
1.5.1	Síntesis de carbohidratos aminooxilados	42
2	Sección experimental	45
2.1	Generalidades	46
2.2	Solventes y reactivos	47
2.3	Síntesis de reactivos	49
2.3.1	Síntesis de <i>endo</i> -glicales	49
2.3.1.1	3,4,6-tri-O-acetil-D-glicales	49
2.3.1.2	3,4,6-tri-O-bencil-D-glicales	51
2.4	Síntesis de 2-nitroglicales	53
2.4.1	Síntesis de nitrato de tetrabutylamonio (TBAN)	53
2.4.2	Procedimiento general de síntesis de 2-nitroglicales	53
2.5	Reacciones de adición de alcoholes a 2-nitroglicales	57
2.6	Reacciones de adición utilizando espinelas de cobre y hierro	60
2.6.1	Síntesis de CuFe ₂ O ₄	60
2.6.2	Adición de alcoholes	60
2.7	Reacciones de adición de fenoles y tiofenol	67
2.8	Reacciones de adición de heterociclos	69
2.9	Reacciones de adición de N-hidroxisuccinimida y ftalimida	71
2.9.1	Síntesis de N-hidroxiftalimida	71
2.9.2	Reacciones de adición de NHS y NHF a 2-nitroglicales	71
2.9.3	Reacciones de adición de NHS y NHF a D-glicales	74
2.9.3.1	Reacciones de adición simple	74

2.9.3.2	Reacciones de reordenamiento de Ferrier.....	76
2.10	Apertura del anillo succinimidínico	80
2.11	Hidracinólisis.....	82
2.12	Reacciones de condensación.....	83
2.12.1	Condensación con aldehídos derivados de compuestos heterocíclicos	83
2.12.1.1	Condensación con O-NH ₂ glicósidos de Ferrier	83
2.12.1.2	Condensación con O-NH ₂ 2-deoxiglicósidos.....	86
2.12.2	Condensación de aldehídos con un grupo fenoxi.....	88
2.12.2.1	Condensación de aldehídos fenólicos con O-NH ₂ glicósidos de Ferrier.....	88
2.12.2.2	Condensación con O-NH ₂ 2-deoxiglicósidos.....	92
2.12.3	Condensación con aldehídos con un grupo naftol	93
2.12.3.1	Síntesis de 2-hidroxinaftaldehído	93
2.12.3.2	Procedimiento general de la condensación.....	93
2.12.3.3	Condensación con O-NH ₂ glicósidos de Ferrier	94
2.12.3.4	Condensación con O-NH ₂ 2-deoxiglicósidos.....	95
3	Discusión de los Resultados.....	97
3.1	Síntesis de reactivos.....	98
3.1.1	Síntesis de <i>endo</i> -glicales.....	98
3.1.1.1	Modificaciones y detalles de las técnicas originales empleadas	98
3.1.1.2	Mecanismos de reacción	99
3.1.1.2.1	<i>Síntesis de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glucopiranosido</i>	99
3.1.1.2.2	<i>Reacción de eliminación</i>	100
3.1.2	Síntesis de tOBnGal y tOBnGlu.....	101
3.1.3	Síntesis de 2-nitroglicales.....	102
3.1.3.1	Comparación de técnicas reportadas.....	103
3.1.3.2	Detalles experimentales y modificaciones a la técnica empleada.....	104
3.1.3.3	Análisis espectroscópico de los productos obtenidos	106
3.2	Estudio de la reactividad de 2-nitroglicales	110
3.2.1	Adición de dioles a 2-nitroglicales bencilados	110
3.2.1.1	Análisis estructural de los productos obtenidos.....	113
3.2.2	Adición de dioles a 2-nitroglicales acetilados.....	115
3.2.2.1	Análisis espectroscópico de los productos obtenidos	117
3.2.3	Uso de catalizadores heterogéneos magnéticamente separables.....	118
3.2.3.1	Reacción modelo y comparación con otros catalizadores	119
3.2.3.2	Síntesis de 2-NO ₂ -O-glicósidos utilizando CuFe ₂ O ₄ como catalizador	121
3.2.3.3	Separación y reutilización del catalizador magnético.....	122
3.2.3.4	Adición de S-nucleófilos	123
3.3	Reacciones de adición de fenoles y tiofenol a 2-nitroglicales.....	125
3.3.1	Reacciones con tOAcGal-NO ₂ como sustrato	125
3.3.1.1	Regioselectividad de la adición.....	126

3.3.1.2	Análisis estructural de los productos obtenidos.....	127
3.3.2	Reacciones con tOAcGlu-NO ₂ como sustrato.....	130
3.4	Reacciones de adición de heterociclos a 2-nitroglicales	133
3.5	Construcción del enlace -N-O-	135
3.6	Reacciones de adición de NHF y NHS	136
3.6.1	Adiciones a 2-nitroglicales	136
3.6.1.1	Análisis estructural y conformacional de los productos.....	136
3.6.2	Reacciones de adición de NHS y NHF a <i>endo</i> -glicales.....	140
3.6.2.1	Reacción de Ferrier y análisis de los productos.....	140
3.6.2.1.1	<i>Adición de N-hidroxisuccinimida</i>	141
3.6.2.1.2	<i>Adición de N-hidroxiisftalimida</i>	145
3.6.2.2	Reacción de adición simple de la NHS y análisis de los productos	147
3.7	Hidracinólisis.....	150
3.8	Reacciones de aminoxi-glicósidos.....	152
3.8.1	Reacciones de condensación con aldehídos heterocíclicos	152
3.8.1.1	Análisis estructural de los productos.....	153
3.8.2	Reacciones de condensación con aldehídos fenólicos.....	161
3.8.2.1	Análisis estructural y conformacional de los productos.....	162
3.8.3	Reacciones de condensación con 2-hidroxinaftaldehído	167
3.8.3.1	Análisis estructural y conformacional de los productos.....	168
3.8.3.1.1	<i>Anillo enopiranosico</i>	170
3.8.3.1.2	<i>Enlace glicosídico</i>	171
3.8.3.1.3	<i>Geometría de la base de Schiff</i>	173
3.8.3.1.4	<i>Anillo β-naftol</i>	174
3.8.3.2	Síntesis de complejos metálicos	176
4	Conclusiones	178
5	Anexos	182
5.1	Lista de compuestos sintetizados.....	183
5.2	Datos de difracción de rayos X.....	188